



TITLE:

學位論文要旨

AUTHOR(S):

CITATION:

學位論文要旨. 日本外科宝函 1938, 15(2): 154-194

ISSUE DATE:

1938-03-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/204927>

RIGHT:

學位論文要旨

急性腹膜炎時ニ於ケル大腸菌ノ尿中出現ニ就テ

京都帝國大學醫學部外科學研究室(鳥潟教授指導) 佐々木義孝

(出征應召者特別扱ニヨリ通過 昭和12年11月29日)

第 1 報

- 1) 成熟家兎ノ蟲様垂先端部, 結腸或ハ小腸ヲ穿孔セシムルコトニ依リテ急性化膿性腹膜炎ヲ惹起セシメ得タルガ, 此際術後24時間ノ腹腔内ヨリ大多數ニ於テ大腸菌ヲ培養シ得タリ。
- 2) 蟲様垂穿孔性腹膜炎ノ64.7%, 結腸穿孔性腹膜炎ノ66.7%, 更ニ小腸穿孔性腹膜炎ノ42.9%ニ於テ尿中ニ大腸菌ノ出現スルヲ證シ得タリ。
- 3) 大腸菌ノ尿中出現ヲ證シ得タル最初ノ時期ハ, 蟲様垂穿孔ニアツテハ術後4時間, 結腸穿孔ニ於テハ術後24時間以内, 小腸穿孔ニ於テハ術後(24時間以内ノモノハナク)24時間乃至3日後ナリキ。此ノ事實ハ腸損傷部位ノ鑑別診斷ニ資シ得ベキガ如シ。
- 4) 健常尿中ヨリ大腸菌ノ排泄セラル、程度ハ大腸菌性腹膜炎ノ減弱ト連行スルモノニシテ結局腹膜炎ノ治癒スル時期ニ略々一致シテ消失スルヲ常トセリ。
- 5) 腹膜炎治癒セズニテ死亡シタルモノハ死ニ至ル迄尿中ニ大腸菌ノ出現ヲ認メタリ。
- 6) ソレ故ニ健常尿中ニ大腸菌ヲ立證シ得タル時ハ大腸菌ニ依ツテ腹膜ノ汚染サレ居ルコトヲ知り得可ク, マタ尿中大腸菌ノ推移ヲ追及スルコトニ依リテ, 大腸菌性腹膜炎ノ豫後ヲ判定スル一助トナシ得可シ。
- 7) 腹腔ヨリ大腸菌ヲ培養シ得テ, 而モ尿中ニソノ出現ヲ認メ得ザルモノアリ。故ニ尿中ニ大腸菌ヲ認メ得ザルノ理由ニ依ツテ, 腹腔ノ大腸菌性感染ヲ否定シ去ルベカラズ。
- 8) 大腸菌ノ尿中出現例ニ於テ, 尿路ノ細菌感染ヲ立證シ得タルモノハ1例モナカリキ。
- 9) 大腸菌以外ノ枯草菌, ソノ他ノ雜桿菌ヲ腹腔内ヨリ培養シ得テモ, 此等大腸菌以外ノ諸菌ハ尿中ニ出現セザリキ。ソノ理由ニ至リテハ今後ノ研究ニ俟タザルベカラズ。

第 2 報

- 1) 健常成熟家兎ノ腸間膜血管ヲ結紮シ, 腸管壁ヲシテ壊死ニ陥ルベカラシメタルニ, ソレガ蟲様垂ノ場合ニハ, 殆ド毎常大腸菌ニヨル重篤ナル化膿性腹膜炎ヲ發生シ, 大腸菌ヲ腹腔内ヨリモ, 尿中ヨリモ立證シ得タリ。
- 2) 小腸中央部, 廻腸末端部及ビ結腸中央部ニアリテハ術後殆ド著明ナル腹膜炎ヲ發生セルモノヲ見ズ。此際腹腔内ヨリ大腸菌ヲ培養シ得タルモノハ穿孔ヲ來シタル小腸中央部壊死ノ

1例(Nr. 17)ノミナリ。此ノ1例ト雖モ、尿中大腸菌ノ排泄ヲ證シ得ザリキ。

3) 以上ノ如ク蟲様垂トソノ他腸管部トノ間ニ、腸間膜血管結紮ニヨル血行障礙ニテ大腸菌ニ依ル腹膜炎ニ就テ大ナル差違ヲ來シタルハ何故ナリヤ。

4) 之ハ想フニ壊死腸管ノ内容ガ鬱滯ヲ來スカ否カニ原因スルモノナルベシ。即チ蟲様垂ノ管腔ハ狹ク、特ニソノ盲腸ヘノ開口部ハ狹小ナルガ故ニ、血行障礙ニヨリテ粘膜ノ腫脹等ヲ來セバ、管腔開口部ハ直チニ閉鎖サレ得ベシ。斯クシテソノ内容ハ鬱滯ヲ來シソノ結果、内容ハ數時間ニテ腐敗シ、含有サル、大腸菌ノ毒力ハ生活力ト共ニ旺盛トナリ、又管腔内壓モ高マリテ血行障礙ニヨリテ透過性ヲ増加セル腸壁ヲ通シテ大腸菌ハ自己運動ニヨリ腹腔ニ游出シ來ルナリ。

然ルニ小腸及ビ結腸ニ於テハ、ヨシ腸管壁ニ壊死ヲ來スモ、其ノ内容常ニ流動シ居ル故ニ鬱滯ニヨル腐敗ヲ來スコトナク、從ツテ腸管内ニアル大腸菌ノ毒力及ビ生活力ニ變化ヲ來サズ、又内壓ノ變化モナキ故ニ壊死局所ノ透過性ガ嵩リテモ、大腸菌ハ腹腔内ヘ游出セズ從ツテ著明ナル腹膜炎ヲ發起セザルモノナリ。

5) 蟲様垂壊死ノ際ニハ10例中7例(70%)ニ於テ大腸菌ノ尿中出現ヲ認メタルモ、小腸及ビ結腸ノ場合ニハ、15例中1例ニモ大腸菌尿中出現ヲ認メ得ザリキ。

6) 以上ノ如ク尿中ニ大腸菌ノ出現ヲ認メタルモノニ於テハ、腹腔内ニモ著明ニ大腸菌ヲ立證シ得タリ。

反之、大腸菌ノ尿中出現ヲ認メ得ザリシ3例ニ於テハ、2例ニ於テ腹腔内ニ大腸菌ヲ證明シ、1例ニ於テハ證明シ得ザリキ。

即チ蟲様垂壁ヲ通シテ腹腔内ニ游出セル大腸菌ハ、淋巴管、胸管次デ血行ヲ經テ腎ヨリ尿中ニ出現スルモノナルガ、若シ此ノ際大腸菌ノ生活力弱ケレバ、胸管ヲ經テ血行中ニ入リテヨリ喰細胞ニヨリテ喰燼サレ、ソノ結果尿中ニ出現スルモノハ皆無トナルモノニシテ、之レ腹腔中ニ大腸菌ヲ證明シ乍ラ、尿中ニソノ出現ヲ認メ得ザルモノモアル所以ナリ。

7) 蟲様垂壊死ニ際シ、術後8乃至22時間平均13.8時間ニテ大腸菌ノ尿中出現ヲ證シ得タリ。而モ腹腔内ヨリ最初ニ大腸菌ノ檢出サレタルハ、術後6乃至10時間、平均8時間ナリキ。

即チ大腸菌ガ腹腔ニ現ハレテヨリ、淋巴管、胸管、血行ヲ經テ腎ヨリ尿中ニ排泄セラル、迄ニ要スル時間ハ平均6時間ト見做シ得ベシ。

8) スル尿中ニ出現セル大腸菌ハ、大腸菌ニ依ル腹腔ノ汚染度ガ減弱スルニ連レテ消失セリ。マタ術後ノ腹膜炎ガ治癒セズシテ死亡セルモノハ、死ニ至ル迄尿中ノ大腸菌ハ消失セザリキ。

9) 壊死セル蟲様垂ノ内容中ニハ、大腸菌ノ他、枯草菌其他ノ菌ガ多數ニ發育シ居ルガ、結局尿中ニ移行スルハ大腸菌ノミナリ。此ノ理由ニ關シテハ今後ノ研究ニ俟ツベシ。

第 3 報

1) 成熟家兔腸管ヲ單ニ絹絲ヲ以テ結紮シテ惹起セシメタル閉塞性「イレウス」ニ際シテハソ

レガ小腸デアレ、結腸デアレ、何レノ場合ニ於テモ尿中ニ大腸菌ノ出現ヲ認メタルモノハ 1 例モナカリキ。此際結腸ヲ結紮シタル例ニテ腸管壁ノ壞死ヲ來セル 2 例ニ於テノミ腹腔中ニ大腸菌ヲ立證シ得タレドモ、其ノ他ニハ大腸菌ニ依ル腹膜ノ感染ヲ來サマリキ。

2) 然ルニ所謂絞扼性「イレウス」ノ型ニテ來レルモノ、即チ腸間膜血行障礙ト同時ニ腸通過障礙ニ依ル内容鬱滯ヲ來シタルモノニ於テハ、小腸ニテハ約 40%ニ於テ、結腸ニテハ約 60%ニ於テ大腸菌ノ尿中排泄ヲ立證シ得タリ。

此際ハ總テ急性化膿性腹膜炎ヲ合併シ、腹腔内ヨリモ亦、大腸菌ヲ培養シ得タリ。

3) 本研究ノ第 2 報ニ於テ、單ニ腸間膜ノ血管ノ結紮ノミニテハ急性化膿性腹膜炎ガ容易ニ發生セズ、從テ尿中大腸菌モ亦タ認メ得ザリシガ、急性腹膜炎ノ成立ニハ腸管壁ノ血行障礙ト同時ニ腸管通過障礙ニヨル内容鬱滯トガ合併スベキコトヲ必要條件トナスガ如シ。

蓋シ上記 2 ツノ條件ガ満足セラル、場合ニ限リテノミ腸内大腸菌ハ腸管壁ヲ透過シテ腹膜炎ヲ惹起シ得ルモノナラン。

斯クシテ大腸菌性腹膜炎ヲ發生シ、此中ニテ比較的生活力ノ強大ナル大腸菌ハ局所ニ於ケル喰燼ヲ免カレ、淋巴管、胸管、血行ヲ經テ腎ヨリ尿中ヘ排泄セラル、ニ至ルモノナラン。

4) 故ニ健常尿中ニ大腸菌ヲ認メタル時ハ、逆ニ大腸菌ニヨル腹膜腔ノ感染アルコトヲ推定シ得ベシ。

然レドモ尿中ニ大腸菌ヲ檢出シ得ザルノ故ヲ以テ、腹腔ノ大腸菌ニ依ル感染ヲ否定シ得ザルモノナリ。

第 4 報

1) 大腸菌ノ生理的食鹽水浮游液ヲ成熟家兔腹腔内ヘ注入セルニ殆ンド認ムベキ腹膜炎症狀ヲ呈セズ、唯ダ食鹽水 50 蚝ニ菌量 0.35 蚝乃至 0.84 蚝ヲ浮游セシメタルモノヲ注入スル時ハ、ソノ 3 例中 2 例ガ菌液注入後 24 時間以内ニ斃死シ、斃死時腹腔ヨリ多數ノ大腸菌ヲ立證シ得タリ。何レノ場合ニモ尿中出現大腸菌ヲ證シ得ザリキ。

2) 大腸菌ノ肉汁浮游液ヲ上記同様ニ注入セル時モ殆ンド同一ノ結果ヲ認メタリ。

3) 然ルニ大腸菌ノ 2% 牛膽液加浮游液ヲ腹腔ニ注入スル時ハ著明ナル化膿性腹膜炎ヲ發生シタリ。即チ生理的食鹽水或ハ肉汁ニ反シ、牛膽液ハ腹膜ヘノ細菌感染感受性ヲ昂メルモノナリ。

4) 斯クシテ 2% 牛膽液大腸菌浮游液ヲ腹腔内ニ注入スルコトニヨリ、典型的ノ大腸菌性腹膜炎ヲ惹起セシメ得、カハル試獸ノ 88.9%ニ於テ尿中出現大腸菌ヲ立證シ得タリ。

5) 尿中ニ大腸菌ノ移行シタル試獸ノ腹腔ヨリハ常ニ大腸菌ヲ培養シ得タリ。反之、腹腔ヨリ大腸菌ヲ培養シ得タル試獸ノ尿中ニ大腸菌ノ出現ヲ認メザリシモノアリキ (Nr. 3 及ビ 10)。

斯ノ如ク單ニ腹腔内ニ大腸菌ヲ注入スルモ、著明ナル腹膜炎ヲ惹起セザル限リ、尿中ニソノ排泄ヲ認メ得ザリシハ、假令細菌ガ腹腔内ヨリ胸管ヲ經テ血行中ヘ流入スルモ、生體ノ抵抗力

ノ強キ間ハ血行中ニテ悉ク喰燼サレ、尿中ヘ移行シ得ザリシガ、一度腹膜炎ガ發生スレバソレガ爲ニ個體ノ抵抗力ハ急激ニ低下ス可ク、斯クテ血中喰燼能力モ低下シ遂ニ生菌ガ腎ヲ經テ尿中ニ排泄セラルハニ至リタルモノナルベシ。

6) スル大腸菌ガ菌液注入後幾時間ニシテ初メテ尿中ニ出現スルモノナリヤ。之ガ検査ニハ注入後少クトモ毎1時間ニ検尿セザルベカラザルモ、本實驗ニテハソレヲ行ヒ居ラザル故ニ正確ナル時間ヲ述べ得ズ。唯、注入後6時間ニテ既ニ尿中ニ大腸菌ヲ證シ得タルモノアリ (Nr. 13)。大多數ニテハ12時間ニ於テ既ニ之ヲ認メ得タリ。

7) 尿中ノ大腸菌ハ腹腔内ヨリ大腸菌ノ消失スル時期ト相前後シテ一兩日中ニ尿中ヨリ消失セリ。

8) 腹腔ヨリ大腸菌ヲ培養シ得ザリシ例ニ於テハ、總テ尿中ヨリモ大腸菌ヲ認メ得ザリキ。

9) 即チ尿中ニ大腸菌ヲ認メタル時ハ必ズ腹膜ガ大腸菌ニヨリ感染サレテ居ルモノナルコトヲ物語ルナリ。逆ニ尿中ニ大腸菌ヲ認メ得ザルノ故ヲ以テ、腹腔ノ大腸菌感染ヲ否定スベカラズ。

10) 家兎腹腔内ヘ2%牛膽液ヲ注入スルコトニヨリテ、腹膜ヲ刺戟シタル後、綠膿菌浮游液ヲ更ニ同腹腔内ニ注入シタルニ、綠膿菌性腹膜炎ヲ惹起セリ。蟲様垂間膜ノ血管ヲ結紮セラレタル蟲様垂内ヘ綠膿菌ヲ注入スルコトニヨリ大腸菌性及ビ綠膿菌性腹膜炎ヲ惹起センメ得タリ。

11) スル綠膿菌性腹膜炎ヲ起シタル試獸ハ一般症狀ガ極メテ重篤ニシテ、ソノ大部分ハ短時日ニテ斃死セリ。之ハ家兎ノ綠膿菌ニ對スル感受性ガ特ニ強キ爲ナリ。

12) 然ルニスル綠膿菌性腹膜炎試獸ノ中ニテ、ソノ尿中ニ綠膿菌ノ出現セルモノハ10例中1例 (Nr. 20) ノミナリキ。而モ之ハ大腸菌性腹膜炎ヲ合併シ居ルモノナリ。

13) 大腸菌性腹膜炎ノ存在シ居ル時ハ、ソノ88.9%ニ於テ尿中ニ大腸菌ノ移行スルヲ認メタレドモ、大腸菌トソノ形狀ノ類似セル綠膿菌ニ於テハ殆ンドソレヲ認メズ。此ノ如キ差別ハ如何ナル理由ニ歸ス可キカ、今後ノ研究ヲ俟チテ闡明セラル可キモノナリ。

第 5 報

1) 健常男女子ノ尿中ニハ大腸菌株ニ純正ニ大腸菌ノミハ存在セザルモノト見做シテ可ナリ。

2) 然ルニ急性化膿性腹膜炎ニ於テハ84%、蟲様垂炎性膿瘍ニ於テハ69%、急性蟲様垂炎ニ於テハ73%、慢性蟲様垂炎ニ於テハ23%、「イレウス」7例中4例、「嵌頓ヘルニア」ノ2例全部、移動性盲腸5例中1例ニ於テ尿中ニ大腸菌ガ證明セラレタリ。

他方、非還納性「ヘルニア」、還納性「ヘルニア」、結核性腹部腫瘤、腸結核、結腸癌、腎臟周圍膿瘍及ビ陳舊性糞瘻ニ於テハ尿中大腸菌ノ出現ヲ認メ得ザリキ。

3) 尿中大腸菌ノ排泄ヲ認メタルモノ、手術時所見ヲ精査セルニ、何レモ腸管壁乃至ハ蟲様垂壁ニ充血、浮腫、「チアノーゼ」或ハ壞死、穿孔等ヲ來シ居リ、即チ此等腸管壁ノ血行障礙ガ存在シ居タリ。

唯ダ急性蟲様垂炎ノ2例ニ於テノミ手術時ノ肉眼的病變ヲ認メ得ザリキ。移動性盲腸ニ於テモ亦タ手術時ハ肉眼的ニ血行障礙ノ像ヲ證シ得ザリキ。

4) 腸管壁ニ血行障礙起レバ、局所ノ組織細胞ハ元來有スル活力ヲ低下シ、從ツテ細胞間ノ連絡モ粗トナリ、所謂透過性ガ昂進シテ、腸管内大腸菌ノ如ク自己運動ヲ有スルモノハ容易ニソノ間隙ヲ通りテ腹腔内ニ遊出スルヲ得ベシ。

斯クシテ腹腔ハ漸次スル大腸菌ニヨリテ汚染サレ行クモノナルガ、一方腹腔内ニ出デ來リシ大腸菌ハ漸次淋巴管内ニ吸收サレ胸管ヲ通り、血行中ニ入ルモノト考察セラル。血行中ニ入リシ菌ノ一部ハ、喰細胞ニヨリテ喰燼サレ、一部ハ腎臟ヲ經テ尿中ヘ排泄セラレ腹腔内ノ大腸菌ニヨル汚染ハ淨化サレ行クモノナリ。故ニ健常尿中ニ大腸菌ノ出現ヲ認メタル時ハ逆ニ腹腔内ノ大腸菌ニ依ル汚染或ハ感染アルコトヲ考ヘザルベカラズ。

5) 然ラバ腸管壁ニ血行障礙ヲ認メタルモノニ、何故ニ100%ニ於テ尿中ノ大腸菌移行ヲ認メ得ザリシヤ。

之ハソノ大腸菌ノ生活力弱キガ故ニ、淋巴路ヲ經テ血行中ニ入リシ際、總テ喰燼サレ終リ、從ツテ腎ヲ通りテ尿中ニ移行シ來ルコト不可能トナリシ場合ガ存在スルヲ以テナリ。

故ニ健常尿中ニ大腸菌ノ出現無キノ故ヲ以テ腹腔内ノ大腸菌ニ依ル汚染乃至感染ノ存在ヲ否定シ得ザルモノナリ。

6) 腸管内大腸菌ガ尿中ニ出現スル經路トシテ余等ハ、腸管内→血行障礙腸管壁或ハ穿孔部→腹腔→淋巴管→胸管→小循環→大循環→腎→尿ノ經路ヲ推測スルモノナリ。

1931年以來余等ガ本研究ニ從事中、E. Givia 氏ハ蟲様垂炎時ニ於ケル尿路ノ大腸菌感染ハ蟲様垂ヨリ血行ニ依リテ惹起セラレタルモノナリト述べ、次デ1932年 L. Casper 氏ハ蟲様垂炎ニ際シ、尿路ガ大腸菌ニヨリテ感染ヲ受ケ、而モ右腎ニ病變ヲ惹起スルモノ多ク、更ニ解剖學的ニ右腎ト盲腸及ビ上行結腸間ニハ淋巴路ノ連絡アリ、左腎ニハ之レ無キ事實ヨリシテ大腸菌ハ血行路ニ依ルヨリモ、盲腸及ビ上行結腸ヨリ淋巴路ニヨリテ右腎ニ達シ尿中ヘ移行スルモノナル可シ、ト述ベタリ。

併シ上記ノ余等ノ考察ノ至當ナルコトハ、腹腔内ヘ細菌ヲ注入スレバ、數分後ニ多量ノ細菌ガ胸管ヲ經テ血行中ヘ移行スル事實(佐々木、胸腔及ビ腹腔ノ吸收ニ就テ、未發表)ニ依リテ一ツノ根據ヲ有スルモノナリ。

7) 腹腔内ニ汚染或ハ感染シタル大腸菌ノ培養基上ニ於ケル生活力ト尿中出現度トノ關係ハ症例少キ故ニ確言シ得ザレドモ、急性化膿性腹膜炎ノ腹腔内膿汁ヨリ大腸菌ヲ培養シ得タル9例中8例ニ於テ尿中ニ大腸菌ノ出現ヲ認メタリ。

8) 急性蟲様垂炎ニ於テハ發作後5時間ニシテ尿中ニ大腸菌ノ出現ヲ認メタルモノアレドモ、一般ニ腸管壁ノ血行障礙ヲ來タシタル後、幾時間ニシテ、初メテ大腸菌ヲ尿中ニ立證シ得ルヤノ疑問ニ向ツテハ尙ホ將來多數例ノ檢索ヲ要スルコトナリ。

9) 腹腔ノ大腸菌ニ依リテ汚染セラレタルモノ、手術後ノ經過ト尿中ノ大腸菌出現程度トヲ對比スルニ、大體ニ於テ、ソノ汚染原因ノ如何ヲ問ハズ、體溫ノ正常ニ復スル時期即チ腹腔ノ感染ノ略ボ治癒セル時期ニ一致シテ大多數ハ大腸菌モ尿中ヨリ消失セリ。

唯ダ少數ニ於テハ尿中ノ大腸菌ハ著シク減少セルモ、入院中消失スルニ至ラザリシモノアリ。又死ノ轉歸ヲトリタルモノハ、悉ク死ニ至ル迄尿中ノ大腸菌ハ消失セザリキ。

10) 即チ腹腔感染ノ治癒ト共ニ、淋巴管ヲ經テ血行中へ排泄セラルベキ大腸菌モ根本ニ於テ消失シタルガ故ニ、從ツテ尿中ノ大腸菌モ治癒時期ニ一致シテ消失シ得タルコトハ自明ノ理ナリ。

マタ蟲様垂切除等ノ根治手術ヲ行ヒテモ尙ホ尿中ノ大腸菌ノ消失セザリシハ、腹腔手術野ニ大腸菌ノ汚染部ガ存在シ居ルコトヲ物語リ居ルモノニシテ、唯ソノ個人ニ對シテハソノ大腸菌ノ生活力、病原性等ガ弱キ爲ニ、汚染部ヨリ淋巴管、血管ヲ經テ尿路ニ排出セラレツ、アリシモ、汚染部ニ腹膜炎感染ヲ來サマリシモノト考察セラル。

腹腔汚染ノ原因ヲ除キ得ズ、而モソノ爲ニ個人ノ抵抗力ハ著シク減弱シ來リ、大腸菌ノ生活力、病原性等ガ増強スル時ハ死ニ至ル迄尿中へ大腸菌ハ排出セラル、モノト考察スベシ。

11) 故ニ大腸菌ガ爾他健常尿中ニ出現シ居ル程度ヲ以テ、疾患ノ豫後ヲ判定スル一助トナシ得ベシ。

術前尿中ニ大腸菌ヲ認メザリシ腸癌患者ニ於テ、手術後尿中ニ大腸菌ガ立證セラル、ニ至リ、術野ノ化膿ニヨリテ死ノ轉歸ヲ取りシガ如キ(第8表患者6)ハ此間ノ消息ヲ物語ル實例ナリ。

臨床所見ト全實驗所見ノ對比及ビ提要

本研究第1報ヨリ第4報迄ノ實驗結果ト本報告ノ臨床所見トヲ對比シテ次ノ事ヲ言ヒ得ベシ。

1) 臨床的症狀及ビ手術所見ニヨリ、蟲様垂ノ穿孔ニヨル汎發性腹膜炎ト確定シ得タル患者ノ88%ニ於テ、同ジク限局性腹膜炎患者ノ69%ニ於テ、更ニ臨床的症狀ニテハ腹膜炎ノ合併ヲ思ハセザル蟲様垂炎患者ノ73%ニ於テ、大腸菌ガ尿中ニ排出セラル、ヲ證シ得タリ。

然ルニ實驗的ニ家兎ノ蟲様垂ヲ穿孔セシメタルモノニ於テハ、ソノ65%ニ於テ、更ニソノ壞死ニヨル汎發性腹膜炎ヲ發セシメタルモノニ於テハ、ソノ78%ニ於テ大腸菌ガ尿中ニ出現セリ。即チ斯ル甚シキ差ハ大腸菌ニ對スル人間ト家兎トノ感受性ノ差ニヨリテ起リタルモノナランカ。

2) 臨床的ニハ例症少キ故ニ明カナラザリシモ、實驗的ニハ腸管ノ疾患部位ニ依リ大腸菌ノ尿中出現率異リタリ。即チ穿孔部位ニ就テ觀ルニ、蟲様垂ニテハ65%、結腸ニテハ67%、小腸ニテハ43%ニシテ、大腸菌ノ最モ多ク存在スル結腸ノ穿孔ニ際シテ最大ナリシナリ。而モ腹腔ノ大腸菌ニヨル汚染乃至感染度モ此際ガ最強ナリキ。

絞扼性イレウスヲモソレガ結腸ニ作爲セラレタル時ハ大腸菌ノ尿中出現率ガ60%ニテ小腸ニテハ40%ナリキ。

以上ハ蓋シ人間ニ於テモ亦タ同一關係ニアルモノト思考セラル。

3) 實驗的ニハ腸管穿孔ノ場合ヲ除キ、腸管ノ血行障礙(壊死)ト同時ニ同部ノ通過障礙ガ併立セザレバ、尿中ヘ大腸菌ハ移行セザリキ。此ノ事ハ臨床例ニモ當テ嵌ルモノ、如シ。

即チ蟲様垂炎ニ於テモ、炎症ニヨル粘膜腫脹等ノ結果、盲腸開口部ハ容易ニ閉塞サレ内容ノ鬱滯ヲ來シ得可ク、唯ダ此ノ際肉眼的ニソノ壁ノ血行障礙ヲ左程ニ認メ得ザルモノニ於テモ大腸菌ノ尿中移行ヲ見得タルガ、コハ加答兒性ノ粘膜腫脹ニヨリ前記開口部ハ閉鎖シテ、ソノ上ニ肉眼的ニハ判明セザル程度ノ蟲様垂壁血行障礙ガアリシモノト思ハル。

其ノ他臨床的ニ「イレウス」ニ際シテモ、尿中ニ大腸菌ヲ檢出シ得タルハ絞扼性「イレウス」ニ際シテノミナリキ。

腸結核、結腸癌等ノ如キモノニテハ何等血管ノ通過障礙ヲ來サマリシ例症ニテハ大腸菌ノ尿中出現ヲ證シ得ザリシナリ。

4) 發病後尿中ヘ大腸菌ノ出現シ得ル最初ノ時間ハ臨床的ニハ正確ニ檢出スルヲ得ザリシガ、比較的例數ノ多カリシ急性蟲様垂炎ニ際シテハ疼痛發作後5時間目ニ現ハレシモノガ最短時間ナリキ。

實驗的ニハ蟲様垂壊死性腹膜炎ニ際シテハ平均13.8時間後、蟲様垂穿孔ノ時ハ平均14時間、小腸穿孔ノ時ハ24時間、乃至3日後ナリキ。

故ニ既ニ大腸菌ヲ尿中ニ檢出シ得タル時ハ、發病後5時間以上、時ニハ12時間以上ヲ經過セルモノト考ヘ得ベシ。

5) 以上ノ如ク尿中ニ大腸菌ノ排泄セラレ居ル場合ハ、臨床手術的ニモ、亦タ實驗的ニモ必ズ腹腔ヨリ大腸菌ヲ培養シ得タリ。即チ大腸菌ニ依リ腹腔ハ汚染乃至感染セラレ居タリ。

更ニ余等ノ注目ヲ惹ク事實ハ結腸癌ニテ術前ノ尿ハ全然無菌性ナリシガ、手術中操作ノ汚染ニ依リテ化膿ヲ來セルニ、術後ノ尿ニハ純大腸菌ノ出現ヲ認メタリシコトナリ。

6) 尿中排出ノ大腸菌ハ、腹腔内ノ大腸菌ガ減弱スルニツレテ尿中ヨリモ減弱シ、遂ニ消失スルモノナルコトハ實驗的ニモ立證セラレ、臨床的ニモ諸種徴候、殊ニ腹膜炎ノ消失ニ連行シテ尿中ヨリモ消失シ行クコトニヨリ確カメラレタリ。

7) 腹膜炎治癒セズシテ死亡セルモノハ、死ニ至ル迄尿中ヨリ大腸菌ハ消失セザリキ。此ノ事實ハ實驗的ニモ臨床的ニモ一致スル所ナリ。

8) 故ニ爾他健常尿中ニ大腸菌ヲ檢出シ得タル時ハ、腹腔ガ大腸菌ニヨリ汚染乃至感染サレ居ルモノナルコトヲ考フ可ク、唯ダ腹腔内ノ大腸菌ノ生活力弱キモノナルトキハ胸管、血行ヲ經テ腎ヨリ排出サレ得ザルコトアルヲ臨床的、實驗的ニ知リ得タルヲ以テ、尿中ニ大腸菌ヲ見ザルノ故ヲ以テ、腹膜ノ大腸菌ニヨル汚染乃至感染ヲ否定シ得ザルナリ。

9) 腹部疾患ニ際シテ爾他健常尿中ノ大腸菌ヲ檢出スルコトハ下記ノ如キ意義ヲ有ス。

i) 他ノ検査ノ結果及ビ臨床症狀ト相俟ツテ重要ナル補助診斷法(從テ亦タ手術適應判定ノ指針)ヲラシメ得ベシ。

ii) 尿中大腸菌ノ消長ヲ檢スルコトニヨリテ疾患或ハ手術ノ豫後ヲトシ得可シ。

免疫ト神經作用トノ關係ニ就テノ研究

京都帝國大學醫學部外科學研究室(鳥潟教授指導) 佐伯善雄

(出征應召者特別抜ニヨリ通過 昭和12年12月6日)

第 1 報

1) 末梢混合神經幹切斷ニヨリテ全麻痺ヲ發現シタルコトヲ確カメ得タル配下皮膚ニテハ先天性ノ L オプソン ^T 含量ハ正常以上ニ多少(1.02)上昇ス。他方特殊 L オプソン ^T ノ免疫の皮内產生モ亦タ、健常皮内ニ於ケル產生程度ヨリハ明白ニ(+8.6%)増強セラル。

2) 腰薦部交感神經節狀索切除ニヨリ、交感神經作用ノ遮斷セラレタルコト確實ナル皮膚ニテハ、先天性ノ L オプソン ^T 含量ハ正常以上ニ前者ヨリモ更ニ大ニ(1.08)上昇ス。他方特殊 L オプソン ^T ノ免疫の皮内產生モ亦タ、健常皮内ニ於ケル產生程度ヨリハ更ニ明白ニ(+11.6%)増強セラル。

3) 芥子油ノ適量ヲ以テセル皮膚ノ充血ニテハ、先天性ナル正常的 L オプソン ^T 値ハ減弱ノ傾向ヲ示ス。他方特殊 L オプソン ^T ノ免疫の皮内產生ハ顯著ニ障礙セラレ、芥子油ノ量ニ逆行シテ低下ス。

4) 末梢混合神經ノ切斷ニヨル配下皮内 L オプソン ^T 產生量ノ増強ハ其際ニ於ケル交感神經作用ノ遮斷ニ歸スルモノニシテ、皮膚ノ充血、溫度上昇等ニ續發スル二次的現象ニ非ズ。

5) 交感神經遮斷ニヨル局所皮内 L オプソン ^T 產生ノ増強モ亦タ、其際ニ發現スル皮膚ノ血行旺盛、溫度上昇等ノ二次的ノ結果ニ非ズシテ、交感神經遮斷ニヨリテ發現シタル配下組織細胞ノ生理學的機能(生活力)ノ正常以上ノ一般の昂進ニ歸スベキナリ。局所ノ血行ノ旺盛トナルコトハ最初ニ於ケル組織細胞機能ノ正常以上ノ昂進ニヨリテ誘致セラレタル二次的現象ナリトシテ考察セラル。

6) 局所皮膚ガ最大ノ L オプソン ^T ヲ產生スル爲ニハ、其ノ組織細胞ノ生理的機能が如何ナル點ニ於テモ健常ナルベキコトヲ必要條件トス。交感神經支配ノ遮斷ニヨリテ細胞機能が正常以上ニ増強セラレタル場合、或ハ放射線ノ適量ニヨル以外ニハ、炎衝性ノ種々ナル刺激物ハ却テ組織細胞ノ正常的機能、從テ亦タ免疫獲得作用ヲ低下セシムルモノナリ。

第 2 報

1) 末梢混合神經幹(D9—L3)切斷ニヨル麻痺皮膚ハ時日ノ經過ニ從ヒ局所皮内 L オプソン ^T 產生モ遞減シ、28日後ニ於テハ麻痺皮膚ハ健常皮膚ニ比シ、 $1.43 : 2.51 = 56.9 : 100(\%)$ ノ割合ニテ L オプソン ^T 係數ハ殆ド半減セリ。

2) 麻痺皮膚ノ局所皮内 L オプソン ^T 產生ノ減退ハ皮膚ノ麻痺營養障礙ノ所見、即チ細胞生活機能ノ減退ト概ネ並行スルモノナリ。コノ事實ハ局所皮内免疫產生ハ局所皮膚細胞ノ生活機能ニヨリテ生産セラル、コトヲ證スルモノナリ。

3) 末梢混合神經(D9—L3)切斷配下皮膚ニ於テ、直後ニ發現シタル細胞機能ノ正常以上ノ昂進(即チ特殊 γ オプソン γ 產生ノ增強)ハ一過性ニシテ神經切斷後第3日ニテハ此ノ增強ハ低下シテ健常皮膚ノ作用以下トナリタリ。此ノ時期ニ於テハ局所皮膚ノ溫度ハ猶ホ且ツ正常以上ニ $+0.1^{\circ}\text{C}$ ダケノ上昇アリ。又皮膚ノ榮養障礙ニ原因スル變化(皮膚ノ厚サノ減少)モ立證セラレザルナリ。即チ局所ノ血流ガ猶ホ未ダ正常以上ニ增強セラレテ居ル時期ナルニモ拘ラズ、組織細胞ノ生活機能ハ既ニ正常以下ニ迄減退セルコトガ立證セラレタリ。是即チ細胞機能ノ調節上、迷走神經ニ對シテ阻止的ニ作用シ居ル交感神經ノ遮斷セラレタルコトニヨツテ、調節ヲ失ヒテ一過性ニ正常以上ニ增強セラレタル細胞機能中『抗體產生能力』ハ早ク既ニ機能ニ先ンジテ低落スルモノタルコトヲ敦フル所見ナリ。

4) 以上ノ事實ニ據リテモ亦タ、神經切斷ニヨリテ發生シタル配下皮膚ノ血流ノ旺盛、溫度上昇等ガ原因トナリテ、而シテ後ニ局所皮内ノ γ オプソン γ 產生ガ正常以上ニ增強シタルモノニアラズシテ、細胞機能ノ昂進ガ原因トナリテ γ オプソン γ ノ增強ヲ來シ、同様ニ血行ノ旺盛ヲモ誘致セルモノタルコトヲ首肯シ得可シ(血流ノ旺盛ニ向ツテ必要ナル細胞機能ノ充進程度ヨリモ、免疫ノ獲得ニ向ツテ必要ナル細胞機能充進程度ノ方ガ大ナリ)。

第3報

1) 皮膚ノ一局所ニ免疫元軟膏ヲ貼用スルコトニヨリテ全身性ノ免疫ガ獲得セラル、ニ當リ免疫元軟膏貼用局所皮膚ガ之ヲ支配スル脊髓神經(D9—L3)ノ切斷ニヨリテ完全ニ麻痺ニ陥リ居ル時ハ、健常皮膚局所ニ免疫元軟膏ヲ貼用シタリシ場合ニ比シ、全身免疫ノ發生(血中特殊 γ オプソン γ ノ產生)ハ顯著ニ小ナルモノナリ。

2) 數ヲ以テ這般ノ關係ヲ表示スレバ免疫元軟膏貼用後10日目ニ於ケル血中產生最大 γ オプソン γ 係數ハ

經麻痺皮膚免疫ニテハ……1.81(實驗第1)或ハ……2.46(實驗第2)

經健常皮膚免疫ニテハ……4.58(實驗第1)或ハ……3.92(實驗第2)ナリキ。

3) 軟膏貼用ニ續發スル血中產生 γ オプソン γ ガ經過日數ノ進ムト共ニ遞減シテ35日目ニ於テ殆ンド免疫前ノ正常係數ニ復歸シタル時ニ於テ、微量ノ同名菌ヲ血中ニ侵入セシメテ以テ抗體ノ血中動力力ヲ檢シタルニ

經麻痺皮膚免疫ニテハ……0.73

經健常皮膚免疫ニテハ……3.16

ニシテ、 $0.73 : 3.16 = 23 : 100$ 即チ血中ニ產生スベキ γ オプソン γ 量ノ77%ハ經麻痺皮膚免疫動物ニ於テ發生シ得ザリシモノナリ。

4) 以上ノ立證ニヨリテ經度性全身免疫ナルモノハ皮膚面ニ貼用セラレタル免疫元ガ單ニ皮膚ヲ透過シテ以テ全身性ニ吸收セラル、ガ爲ニ發生スル次第ノモノニ非ズシテ、免疫元貼用局所皮膚ノ健全ナル生理作用ノ發揮ニ職由スルモノナルコトヲ知ル。

5) 免疫元ヲ貼用セラレタル局所皮膚ハ免疫操作完了(24時間貼付)ノ直後10日目ニ於テ全身性ニ產生セル最大抗體量ノ大部分ヲ供給スルノミニ止ラズシテ、時日ノ經過ト共ニ一旦增強セル抗體ガ正常値ニ復歸シタル場合ニ於ケル既往反應(抗體ノ血中動員反應)ニ際シテモ亦タ、血中動員抗體ノ大部分(本實驗第2ニテハ77%)ハ過去ニ於テ免疫セラレタリシ局所皮膚自體ヨリ血中ヘ供給セラル、モノナリ。

6) 以上ノ實驗結果ニヨリ「皮膚」ハ免疫學上ニ新タル重要ノ地位ヲ占ムルニ至リタルコトヲ首肯セザルベカラズ。

新タル重要ナル地位トハ下ノ如シ。

第1 皮膚ハソノ健常生理作用ノ1ツトシテ其ノ表面ニ貼付セラレタル免疫元ヲ大部分組織細胞中ニ自働的ニ攝取ス。一小部分ニ於テハ免疫元ガ他働的ニ吸收セラレテ全身性ニ(血中)移行スルコトアリ。

第2 上述ノ機能ニヨリテ皮膚ハ(A)局所性ニ自働免疫ヲ獲得スルノミナラズ、(B)抗體ヲ組織細胞外ヘ分泌シテ以テ血中ニ移行セシム(抗體ノ血中ヘノ供給)。

第3 免疫操作完了後時日ヲ經過(3—40日以上)シタルガ爲ニ抗體ノ增強ガ最早立證セラレザル時期ニ及ビテモ、一朝有事ノ際(血中ニ同名菌ノ侵入シタル際)ニ於テ抗體ノ血中動員ヲ爲スニ當リテ大部分(過半)ノ抗體ハ豫メ免疫セラレタリシ局所皮膚ニ於テ產生セラレ、次デ血中ヘ供給セラル、モノナリ(既往反應ニ抗體產生・供給ノ主要ナル母地)。

第4 局所皮膚ハ上記ノ如キ生理的作用ヲ示スガ故ニ經皮免疫ニ際シテハ諸種内臓乃至局所皮膚以外ノ他ノ重要組織ガ免疫元(細菌毒)ニヨリテ負荷セラル、コトガ極度ニ防止セラル(免疫元ニヨル副作用ノ輕減)。

7) 經皮全身免疫ニ際シテ免疫元ガ單ニ健常皮膚ヲ透過シテ全身性ニ吸收セラルベキコトヲ唯一ノ目的ト爲スガ如キハ非常ナル謬見ナリ。

第 4 報

1) 交感神經支配ノ遮斷ハ免疫元軟膏ノ局所皮膚貼付ニヨル全身免疫ノ獲得程度ヲ、血中產生特殊「オプソニン」ノ最大量ノ比較ニ於テ18.4%ダケ增強セシメタリ。

2) 交感神經支配ノ遮斷ハ配下一切ノ組織細胞ノ一切ノ生理的作用ヲ增強セシメルモノニシテ、此ノ增強ハ一面ニ於テハ或ハ經皮全身免疫獲得程度正常以上ノ增強トモナリ、他面ニ於テハ或ハ障礙セラレ居ル局所性血行ノ正常ニ近キ增強(恢復)トモナルモノニシテ、血行ノ正常以上ノ增強(恢復)ガ原因トナリ、其ノ二次的結果トシテ「經皮全身免疫獲得ノ增強」ナル結果ヲ齎シタル次第ニ非ラザルモノナリ。

3) 伊藤・大澤氏手術ノ治效發現ノ機轉ハ配下局所ノ障礙セラレ居ル血行ノ正常ニ近キ增強ニノミ歸ス可カラズ、却テ局所組織細胞機能ノ全般の上昇ニ於テ第一次的意義ヲ認ムベキナリ。

第5報

1) 脊髓神經(D9—L3)ノ偏側切斷ニヨリテ廣汎ナル麻痺營養障礙ニ陷レル皮膚ヲ有スル家兎ト、健康家兎トハ免疫元ノ靜脈内注射ニヨリ獲得セラル、全身免疫程度ニ何等ノ差違ヲ示サズ、全然同一ナリ。

2) 免疫元ノ皮下又ハ靜脈内注射ニヨル全身免疫ノ成立機轉ニ向ツテハ『皮膚』ハ全然無關係ニシテ獨立のナリ。

3) 經皮免疫ノ發生ニ關シテハ皮膚ハ全ク獨立の機轉ヲ有スルモノニシテ、局所皮膚自身ハ重要ナル免疫發生母地ト爲ルモノナリ。從テ經皮免疫ニアリテハ局所皮膚以外ノ組織乃至臟器ハ免疫元ノ結合(負荷)ヨリ極度ニ保安セラル、モノナリ。從テ此ノ際經皮免疫ニハ免疫元ニヨル中毒症狀發現ノ機會甚ダ稀ナルモノナリ。

4) 注射免疫ニ際シテハ皮膚以外ノ組織乃至臟器ガ主トシテ免疫元ヲ負荷シテ以テ免疫發生ヲ司ドリ、皮膚ニ向ツテノ免疫元ノ結合ヨリ皮膚ヲ保安スルモノナリ。從テ此ノ場合(注射免疫)ニハ免疫元ニヨル中毒症狀發現ノ機會大ナリ。

5) 經皮免疫法ハ副作用小ニシテ注射免疫法ト同等以上ノ免疫效果ヲ舉グ。但シ免疫ノ發生ハ注射法ヨリモ5—7日遲延スルモノナリ。

第6報

1) Leriche 氏手術ニテハ配下皮膚ノ正常的「オプソニン」含量ハ增強セラレ、術後2週間ニシテ最大値ニ達スルガ如シ。術後3週間ニテハ0.94, 術後4週間ニテハ0.95ニシテ正常値ヨリモ却テ減弱セリ。

2) 伊藤・大澤氏手術ニテハ配下皮膚ノ正常的「オプソニン」含量ハ前者ヨリモ大ナル程度ニ增強セラレ、最大增強ハ術後2週間(前者ト同ジ)ニシテ1.09ニ達シ、3週間、4週間後ニ於テモ1.09ノ値ヲ示シ、持續期間ノ大ナルコトヲ證シ得タリ。

3) 配下皮膚軟膏免疫ニヨル特殊「オプソニン」ノ產生ヲ指標ト爲シタルニ、前同様2週間後ニ於テ何レノ手術ニアリテモ最大値ヲ與ヘタリ。其ノ値ハ Leriche 氏手術ニテハ絶對價 0.30, 比較價 1.14ニ對シ伊藤・大澤氏手術ニテハ絶對價 0.40, 比較價 1.19ニシテ何レモ前者ヨリ大ナリ。

此ノ如キ增強持續期間ニ至リテハ Leriche 氏手術ニテハ術後3週間ニテハ絶對價-0.12, 比較價 0.94ニシテ、即チ正常以下ノ減弱ヲ來シタルニ對シ、伊藤・大澤氏手術ニテハ術後4週間經過ニテモ、絶對價+0.03, 比較價 1.01ヲ示シ、猶ホ且ツ正常以上ノ增強ヲ示セリ。即チ Leriche 氏手術ニヨル組織細胞機能ノ增強期間ハ2週間以上3週間以内ニアリ、伊藤・大澤氏手術ニテハ優ニ4週間以上ノ持續ヲ示セリ。

4) Leriche 氏手術ハ伊藤・大澤氏手術ニ比シ配下組織ニ對シ交感神經支配ノ遮斷不完全ナルモノナリ。故ニ效果ノ大ニシテ、持續性ナルコトヲ目的トスル場合ニハ伊藤・大澤氏手術ヲ

施スベキナリ。

然レドモ Leriche 氏手術ト雖、相當ノ效果アルモノナルガ故ニ、他ニ理由(例ヘバ動脈管壁ノ損傷ニ原因スル二次的ノ不快ナル出血、動脈瘤等ノ虞)ノ無キ限リ應用スルコトヲ許容セラルベキモノナリ。

第 7 報

1) 沃度加里軟膏ヲ皮膚ニ貼用スルコトニヨリテ、經皮性ニ局所乃至全身ニ吸収セラル、沃度加里ノ量ハ貼用皮膚ニ與ヘラレタル條件ニヨリテ、下記ノ如ク左右セラル。

A) 局所皮膚ガ偏側 D9—L3 脊髓神經ノ切斷後1ヶ月ヲ經過シ麻痺及ビ榮養障礙ニ陥リ居ル時ハ、局所真皮下吸収沃度量モ、尿中排泄沃度量モ何レモ増強ス。

B) 芥子油ノ刺戟又ハ「コカイン」ノ麻痺ヲ受ケタル皮膚ニテハ局所及ビ全身ノ吸収何レモ低下ス。

C) 偏側腰薦交感神經節狀索切除ニヨル配下皮膚ニテハ、經皮全身性吸収ニ由ル尿中排泄ハ14.4%ダケ増強ス。

2) 之ニ對シ黃色葡萄狀球菌「コクチゲン」軟膏ノ貼用ニヨル特殊「オプソニン」ノ局所皮内乃至全身性血中產生ハ前記 B, C ノ場合ニ於テハ全ク沃度加里軟膏ヲ以テノ實驗結果ト一致スルモ、A ノ場合ニテハ正反對ニシテ麻痺榮養障礙ニ陥リ居ル皮膚ヘノ「コクチゲン」軟膏貼用ニテハ局所皮内乃至全身血中產生「オプソニン」ハ非常(—43.1%乃至—52.0%)ニ減弱ス。

3) 經皮性ニ沃度加里ハ(淋巴液中ヘ)吸収セラル。併シ免疫元ハ吸収セラレズシテ却テ(廣義吞噬細胞中ヘ)攝取セラル、モノナリ。

是即チ「眞」ノ溶液「ト」膠質性溶液「ト」ノ差ナリ。

4) 健常皮膚ハ沃度加里ノ經皮性吸収ニ對シ阻止的ニ作用スルモノニシテ、皮膚ガ全麻、榮養障礙ニ陥ル時ハ、此ノ阻止作用低下シ吸收量劇増ス。

5) 免疫元ハ皮膚細胞ノ健常ナル作用(攝取作用)ヲ待ツテ始メテ攝取セラル、モノナリ。從テ皮膚ガ健常性ヲ喪失(麻痺榮養不良)スル時ハ攝取作用ハ墜落ス。

6) 經皮(經粘膜)免疫ノ成立ニアリテハ、局所ノ廣義吞噬細胞ガ免疫元ヲ攝取スルコトヲ以テ主眼トス。血中ニ產生セラル、抗體ハ主トシテ局所皮膚細胞ヨリ分泌シテ血中ヘ供給セラレタルモノナリ。

7) 經皮(經粘膜)免疫ニアリテハ免疫元性物質ガ局所細胞ニ攝取セラレ、由テ以テ重要ナル他ノ諸内臓組織ガ免疫元(細菌毒)ノ負荷ヨリ極度ニ保護セラレナガラ、シカモ十分ナル全身免疫ノ獲得ヲ達成スルコトニ於テ其ノ實用上ノ意義ヲ有スルモノナリ。

8) 經皮(經粘膜)免疫ニ當リテ免疫元ガ全身性(淋巴→血流)ニ吸収セラルベキコトヲ主眼トスルナラバ、寧ロ免疫元ヲ最初ヨリ皮下又ハ血中ヘ注射スルノ簡明ナルニ如カズ。然レドモコハ經皮(經粘膜)免疫ノ本義ニ背反スルモノナリ。

9) Besredka ガ經腸粘膜免疫ニ當リテ牛膽ヲ添加シテ粘膜ヲ刺戟シ、以テ免疫元性物質ノ全身性吸收ヲ時間的ニ促進シ、量的ニ増大セシメント企テタルコトハ、此種免疫法ノ本義ヲ浚却セルモノナリ。

10) 經皮(經粘膜)免疫ハ烏瀉教授ノ免疫學說(1915)ニ從テ、健常ノ生理機能ヲ有スル皮膚粘膜ヲ經テ免疫元ノ局所細胞内攝取ヲ目的トスル方針ノ下ニ於テ實施セラルベキモノナリ。

經皮免疫ト注射免疫トノ比較研究

大阪烏瀉免疫研究所 (烏瀉教授指導) 今 泉 正 吉

(昭和12年12月6日)

第 1 報

1) 免疫元ヲ内服セシムル時ハ消化管壁(余等ノ實驗ニテハ小腸及ビ大腸壁)ニ於テ顯著ナル抗體(余等ノ實驗ニテハ特殊「オプソン」)ノ產生ヲ認ムルモ、血清中ニハ微弱ナリ。

2) 之ニ反シ免疫元ヲ皮下ニ注射シタル場合ニハ血清中ニ於テ顯著ナル抗體產生ヲ證明シ得ルモ、小腸大腸ノ壁ニハ極メテ微弱ナルヲ認ム。

3) 内服免疫ニテハ小腸及ビ大腸壁ノ特殊「オプソン」ノ増強ハ殆ンド相等シクシテ健常動物ニ比シ100對180—181ノ増強ナルモ、同一動物ノ血清中ニ於テハ100對112ナリキ。

4) 注射免疫ニテハ血清中ノ特殊「オプソン」ハ100對176ノ増強ナリシニ、同一動物ノ小腸ニテハ100對140、同大腸ニテハ100對131ニ過ギザリキ。

5) 免疫元ヲ或ハ内服セシメテモ、又或ハ注射スルコトニヨリテモ、全身性(血清中)及ビ局所性ニ一定組織(例ヘバ大腸、小腸等ノ壁)ニ於テ相共ニ免疫ノ成立ヲ認ム。然レドモ内服免疫ニテハ免疫操作完了後10日間内外ニテハ主トシテ腸管壁ニ於テ免疫ガ成立シ、全身性免疫ノ成立ハ甚ダ微弱ナリ。反對ニ注射免疫ニ於テハ主トシテ血中ニ於テ免疫ガ成立シ、局所性ナル任意ノ組織、例ヘバ腸管壁ニ於テハ其ノ成立ガ微弱ナリ。

6) 腸管(大腸又ハ小腸)ヨリ端ヲ發スル傳染性ノ疾患ノ豫防ノ目的ニ向ツテハ免疫元ヲ皮下注射スルヨリモ内服セシムル方ガ合理的ナルガ如シ。

7) 然レドモコノ問題ハ、同一毒力ノ下ニ於テ内服法ニヨリテ達成ナシ得ル最大ノ腸管免疫程度ト、注射法ニヨリテ達成シ得ル最大ノ腸管免疫程度トノ比較ヲ待ツテ、然ル後ニ始メテ解決セラルベキナリ。

8) 免疫元ノ内服ニヨリテ小腸、大腸以外ノ他ノ組織、例ヘバ胃、腎、肺等モ亦タ血清ヨリモ大ナル特殊抗體ヲ產生スルモノナリヤ否ヤ、或ハ免疫元ノ皮下注射ニヨリテ血清ガ果シテ最大ノ抗體ヲ示スモノナリヤ、或ハ他ノ如何ナル組織ガ其ノ含有スル血液ト無關係ニ(即チ局所細胞性ニ)特殊抗體ヲ含蓄スルニ至ルモノナリヤ否ヤ等ノ疑問ハ更ニ研究ヲ待ツテ解決セラルベ

シ。

第 2 報

1) 免疫元ヲ内服セシムル時ハ消化管壁(余等ノ實驗ニテハ小腸及ビ大腸壁)ニ於テ顯著ナル抗體ノ產生(余等ノ實驗ニテハ非特殊性_Lオプソニン⁷)ヲ認ムルモ、血清中ニハ微弱ナリ。

2) 之レニ反シ免疫元ヲ皮下ニ注射シタル場合ニハ血清中ニ於テ顯著ナル抗體產生ヲ證シ得ルモ、小腸、大腸ノ壁ニハ極メテ微弱ナルヲ認ム。

3) 内服免疫ニテハ小腸、大腸壁ノ非特殊性_Lオプソニン⁷ノ增強ハ殆ンド相等シクシテ健常動物ニ比シ100對178—179ノ增強ナルモ、同一動物ノ血清中ニ於テハ100對123ナリキ。

4) 皮下注射免疫ニテハ血清中ノ非特殊性_Lオプソニン⁷ハ100對178ノ增強ナリシニ同一動物ノ小腸ニテハ100對119、大腸ニテハ100對139ニ過ギザリキ。

5) 免疫元ノ内服ニヨリテモ局所性ニ一定組織(例ヘバ大腸、小腸等ノ壁)及ビ血清中ニ非特殊性免疫ノ成立ヲ認ム。然レドモ内服免疫ニ於テハ主トシテ腸管壁ニ於テ免疫ガ成立シ、全身性ノ成立ハ甚ダ微弱ナリ。

第 3 報

1) 經口免疫操作ヲ毎日持長シテ20日間ニ及ビタルニ腸管壁内ノ同名菌_Lオプソニン⁷ノ產生ハ10日間持續ニテ100對178ノ比ニテ最大トナリ、爾後ハ却ツテ減弱セリ。併シ20日間免疫ニテモ猶ホ且ツ100對161ノ比ニテ_Lオプソニン⁷ノ增強アルヲ認ム。

2) 此際大腸壁ト小腸壁トノ間ニハ_Lオプソニン⁷ノ含量及ビ推移ノ間ニ根本的ノ差ナシ。

3) 經口免疫ニテ到達シ得ル血中最大特殊_Lオプソニン⁷量ハ10日間免疫ニ於テハ100對122ニシテ腸管壁ノ_Lオプソニン⁷量ニ及バザルコト遠ク且ツ免疫操作ヲ更ニ10日間延長シ結局20日間トナスモ毫モ顯著ノ增強ヲ示サズ。

4) 之ニ反シ經口用免疫元菌體量ノ1/20ヨリ製出セラレタル_Lコクチゲン⁷ノ皮下注射ニテハ10日間免疫ニ於テ血中特殊_Lオプソニン⁷ハ最大價ニ達シ(其ノ最大價ハ122對200ノ比ニシテ經口免疫ヲ以テノ最大價ヨリモ大)、且ツ20日間免疫操作ノ持續ニヨリテ大腸及ビ小腸壁ノ_Lオプソニン⁷量ハ100對150—157ノ比ニ於テ增強セラレ、以テ經口免疫操作ニヨリテ10日目ニ發生セシメ得タル_Lオプソニン⁷ノ最大價100對178ニ接近スルニ至レリ。

5) 經口免疫法ニヨリテ10日目ニ達成シ得ル小腸、大腸壁ノ最大_Lオプソニン⁷作用(178—185)ハ皮下注射免疫法ニヨリテ20日ノ時日ヲ費シ持續スルモ到底之ヲ凌駕スルコト能ハズ(157—150)。同様ニ皮下注射法ニ10日目ニ達成シ得ル血清中ノ最大_Lオプソニン⁷作用(200)ハ經口免疫法ニヨリテハ到底之ヲ凌駕スルコト能ハズ、10日目ニ於テ最大價(122)ニ達シ、ソレ以上免疫ヲ持長スル時ハ却ツテ漸減ス。

第 4 報

1) 抗原ハ同時同所ニ於テ特殊性及ビ非特殊性2様ノ抗體ヲ產生スルモノニシテ、免疫方法

ガ皮下注射ニテモ、經口のニテモ、亦タ免疫期間ガ 5 日ヨリ 20 日ノ長キニ互リ持續セラレタル場合ニテモ、何等除外例ナキモノナリ。

2) 特殊性免疫ハ非特殊性免疫ヨリモ分量上ニ大ナルモノニシテ兩者ノ差ハ量的ナリ。

3) 非特殊性免疫或ハ特殊性免疫、何レカノ一方ヲ立證スル時ハ、其ノ他ハ特殊性ニテモ、非特殊性ニテモ、別ニ立證ヲ要セズシテ斷言シ得ルモノナリ。換言スレバ「特殊性」及ビ「非特殊性」ノ免疫ハ相互必ズ並行的ニ發現消長スルモノナリ。

第 5 報

1) 經口免疫トハ消化管中ヘ送入セラレタル免疫元ガ消化管壁ヨリ吸收セラレテ血行中ヘ到達シ以テ免疫元ノ皮下注射或ハ靜脈内注射ニ於ケルト一般、全ク同一性質ノ全身免疫ヲ獲得スルコトヲ意味スルモノニ非ズシテ兩者間ニハ下ノ如キ差別アリ。

2) 經口免疫ニテハ腸管壁(小腸、大腸)ニ顯著ノ免疫ガ發生スルニ對シ、血清中ノ免疫物質、發現ハ微弱ナルモノナリ。之ニ反シ皮下注射免疫ニテハ顯著ノ免疫物質(抗体)ガ血中ニ發現シ腸管壁ニ於テハ微弱ナルモノナリ。

3) 經口免疫ヲ施シタリシ個體ニ於テ(30日間經過後)同名抗原ガ經口的ニ侵入スル時ハ腸管壁ノ抗体ハ顯著ニ增強スルモ、血清中抗体ノ增強ハ微弱ナルモノナリ。

之ニ反シ此際同名抗原ガ皮下注射ノ徑路ヨリ進入スル時ハ血中ニ於テハ皮下注射免疫個體ニ近似セル顯著ノ抗体ヲ產出スルニ拘ラズ、腸管壁發現抗体ハ僅微ナルモノナリ。

4) 以上ノ事實ニ對シ抗原ノ皮下注射免疫ヲ施シタリシ個體ニ於テハ(30日間經過後)同名抗原ガ經口的ニ侵入スル時ハ腸管壁ニ於ケル抗体ノ產生ハ極メテ僅微ニシテ且ツ血中ニ於ケル抗体ノ產生モ亦タ甚ダ顯著ナルコト能ハザルモノナリ。然ルニ此際同名抗原ノ侵入ガ皮下注射ノ徑路(即チ血行性)ナル時ハ腸管壁ニ於ケル抗体產生モ亦タ甚ダ顯著ナルノミナラズ、血中產生抗体ニ至リテハ最大值ニ達スルモノナリ。

5) 以上ノ差別ガ明白ナルヲ以テ一般ニ消化管以外ノ感染特ニ血行内感染ノ顯著ナルガ如キ疾患(例ヘバ腸窒扶斯)豫防ノ目的ニ向ツテハ皮下注射(靜脈内注射)免疫方法ヲ採用スベキモノナリ。

此際經口的免疫方法ノ施行ハ血中抗体ノ動員ガ皮下注射免疫法ニ於ケルト殆ンド近似(200對172)スルノ點ニ於テ全然無意義ナリトハ言フベカラザレドモ、然レドモ此際ニハ腸管壁ノ抵抗力ハ遙カニ皮下注射免疫方法ノ下位[167對133(小腸)或ハ183對117(大腸)]ニ在ルモノナリ。

6) 感染ガ單ニ消化管ニ限ルガ如キ疾患(例ヘバ虎列拉、赤痢、疫痢)ノ豫防ニ向ツテハ經口免疫方法ヲ採用スベキモノナリ。

此際假ニ抗原ノ一部ガ血行中ニ侵入スルモノトスルモ、經口免疫個體ハソレニ順應シテ血中ニ顯著(172)ノ抗体ヲ發現セシメ得ルモノナリ。

之ニ反シテ上記ノ如キ疾患ノ豫防ニ向ツテ皮下注射免疫法ヲ施行シタリシモノト假定スル時

ハ、病原菌ノ消化管内感染アルニ當リテ腸管壁ノ抗體產生ヲ顯著ニ發現セシムルコト能ハザルモノナリ。

7) 免疫操作ガ同一様式ナル場合ニ於テハ免疫處置直後ニ發現シ來ル血中抗體ノ強弱ハ其儘直チニ獲得セラレタル全身免疫ノ程度ヲ標指シ得ルモノナレドモ、免疫操作ガ或ハ皮下注射法、或ハ經口の等ノ如ク種々ノ様式ニヨツテ相違スル場合ニハ唯々既往性反應ノ強弱ヲ以テノミ獲得セラレタル全身免疫程度ヲ律シ得ルモノナリ。コノ方法ニヨル時ハ經口免疫法ハ皮下注射免疫法ト殆ンド同一程度(200:172)ノ血中抗體發現能力ヲ賦與シ得ルモノナルコトヲ立證シ得可シ。

8) 各種免疫操作(例ヘバ皮下注射免疫法及ビ經口免疫法)ノ優劣ハ既往性反應ノ大小ニヨリテ判定セラルベキガ故ニ、此ノ方法ニヨリテ亦タ免疫獲得ノ持續期間ヲ比較シ得ベシ。然ルニ本報告ニ於ケル既往性反應ハ免疫操作完了後31日目ニ於ケルモノナリ。故ニ更ニ此ノ期間ヲ延長スルコトニヨリテ皮下注射法ト經口免疫法ト果シテ何レガ免疫性ヲ持續スル作用大ナリヤノ問題ガ決定的ニ解決セラルベキナリ。是亦タ今後ノ研究ヲ要スル點ナリ。

9) 略々同一程度ノ免疫獲得(腸管壁内抗體乃至血中抗體ノ發現能力)ニ向ツテハ爾他同一條件ノ下ニ於テ經口免疫法ニ向ツテハ皮下注射免疫法ニ使用スル菌量ノ約20倍ヲ要ス。

第 6 報

1) 免疫操作完了後30日ヲ經過シタル時ノ既往性反應ニヨル比較ニテハ、經口免疫操作ノ效力ハ172ナリシニ對シ注射免疫法ノ效果ハ200ノ比ニ示サレタリ(第5報)。

2) 然ルニ免疫操作完了後6個月ヲ經過シタル時ノ既往性反應ノ比較ニテハ皮下注射免疫法ノ效果ハ180ナリシニ對シ經口免疫法ニテハ僅カニ110ニシテ痕跡ヲ認ムルノミナリキ。

3) 全身性自動免疫ノ獲得ニ向ツテハ特殊ノ理由ナキ限り經口免疫操作ヨリモ皮下注射免疫法ヲ採用スベキモノナリ。

4) 腸管壁ノ自動性免疫獲得ノ持續期間ヲ指標トスル經口免疫ト注射免疫トノ優劣ニ向ツテハ更ニ研究ヲ要スルモノナリ。

免疫元ノ靜脈内注射ニ依ル產生特殊「オプソニン」ノ組織内推移

附 免疫獲得ニ於ケル肝臓ノ重要性

京都帝國大學醫學部外科學研究室(鳥瀉教授指導) 荒 木 松 實

(昭和12年12月6日)

荒木松實ノ主論文ハ免疫元ヲ或ハ空靜脈或ハ門靜脈内ヘ注射シタル場合ニ於テ各種臟器ノ獲得スル免疫程度ニ如何ナル差別ガ發現スルモノデアルカラ比較研究シ、其ノ結果全身性免疫

ノ獲得ニハ「肝臓」ガ最重要ナル役割ヲ演ズルモノデアルコトノ結論ニ歸着シタモノデアリマス。

即チ黃色葡萄狀球菌「コクチゲン」ノ或ハ 3.0 兊、或ハ 5.0 兊ヲ健康家兎ノ耳靜脈内乃至ハ開腹術ニヨリテ腸間膜靜脈内、即チ門靜脈内ヘ注射シ、24 時間後及ビ 6 日後ニ血清、真皮層、表在性淋巴腺、肝及ビ脾ノ壓出液ニ就テ、爾他同一條件ノ下ニ「オプソニン」作用ヲ檢シマシタ。

其ノ結果ハ免疫元ノ使用量ガ 3.0 兊ノ場合ヨリモ 5.0 兊ノ方が免疫效果ハ大デアツテ、其他ハ全ク同一ノ免疫關係ヲ示シマシタ。ソレデ用量 5.0 兊ノ場合ヲ示シテ空靜脈内注射免疫ト門靜脈内注射免疫トノ差別ヲ詳述スルト第 1 表及ビ第 2 表ノ通りデアリマス。

第 1 表

抗原注射 24 時間後ノ「オプソニン」増減度

可 檢 組 織 壓 出 液	空 靜 脈 内 注 射	門 靜 脈 内 注 射
血 清	— 0.16	— 0.17
肝	+ 0.41	+ 0.54
脾	+ 0.27	— 0.13
眞 皮	— 0.20	— 0.63
腋窩淋巴腺	+ 0.20	— 0.21

第 2 表

抗原注射 6 日後ノ「オプソニン」増減度

可 檢 組 織 壓 出 液	空 靜 脈 内 注 射	門 靜 脈 内 注 射
血 清	+ 0.89	+ 0.61
肝	— 0.13	— 0.09
脾	— 0.24	— 0.22
眞 皮	— 0.43	— 0.47
腋窩淋巴腺	— 0.24	— 0.27

以上ノ實驗結果ニヨリテ次ノ如キ結論ガ下サレテ居リマス。

1) 免疫元ガ空(耳)靜脈カラ吸收サレタ時ハ 24 時間デハ血中ノ「オプソニン」ハ正常値ヨリモ却テ減弱シテ居ルノニ肝、脾及ビ淋巴腺中デハ早クモ既ニ「オプソニン」ガ増強シテキル、特ニ肝ニ於テ最大デアル。此ノ如キ場合ニハ免疫元ハ眞皮層カラ攝取サレヌモノト見エル、眞皮デモ血中ニ於ケルガ如ク却テ本來ノ「オプソニン」値ガ減少シテキル。

2) 免疫元ガ門靜脈(腸間膜靜脈)カラ吸收サレタ時ハ 24 時間デハ唯ダ肝ニ於テノミ「オプソニン」値ガ正常以上ニ高度ニ増強シテキルガ、其他ノ組織ニ於テハ却テ正常以下ニ減弱シテキル。脾デサヘモ却テ減弱シテキル。ソレデアルカラ門靜脈經由ノ免疫方法デハ免疫元ハ多分全部肝臓内デ攝取サレ盡スモノデアツテ、肝以外ノ各種組織中ヘ免疫元ガ持ち運バレル様ナコトハ無イモノデアロウ。モシアツタトスレバソレハ肝ノ機能不全ヲ意味スルモノデアロウ。

3) 免疫元ガ空靜脈カラデモ、或ハ門靜脈カラデモ、トニカク靜脈内ヘ注射サレテ、6 日ヲ經過スルト血清中ニ於テノミ「オプソニン」ノ顯著ナル増強ガアツテ、其他ノ組織細胞中ニハ「オプソニン」ハ却ツテ正常以下ニ減弱シテキル。此際經空靜脈免疫ノ效果ハ經門靜脈免疫ノ效果ヨリモ稍々大デアツタ。マタ此際眞皮ニ於ケル正常「オプソニン」ノ減弱程度ガ他ノ各種組織ニ於ケル減弱程度ヨリモ顯著ニ大デアツタ。

4) 免疫物質ノ血中產生(即チ全身性免疫ノ獲得)ニ關シテハ、ソレヨリモ早期ニ個々ノ臟器ノ細胞ガ自家ノ原形質中ニ於テ免疫物質ヲ正常以上ニ増強產生スルモノデアツテ、漸次細胞外

へ分泌サレ、ソレガ血中ニ集積スルコトニヨリテ、免疫物質ノ血中増強ガ發現スルモノデアロウ。此際血清以外ノ各種組織細胞内デハ元來自身ノ包含スル免疫物質ヲ正常以下ニマデモ犠牲ト爲シテ、以テ血中へ供給スルモノト考ヘラレル。

5) 以上ノ如キ作用即チ免疫元ヲ攝取シ、抗體ヲ細胞内ニ產生シ、次デ之ヲ淋巴中へ分泌スル作用ヲ示ス各種臓器中デハ、其ノ作用ノ強大ナル點カラデモ、其ノ臓器ノ巨大ナル點カラデモ、肝臓ガ最大ノ役割ヲ演ズルモノデアアル。

6) 廣大ナル區域ヲ有スル皮膚眞皮層ニハ比較的大ナル先天性「オプソニン」含量ガ認めラレルケレドモ、免疫元ガ或ハ皮下注射、或ハ靜脈内注射ノ如キ方法ニヨリテ全身性ニ攝取セラレル際ニ當リテハ、眞皮層自身ハ其ノ攝取ニ參與セズシテ、却テ單ニ自家ノ含有スル免疫物質ヲ減弱セシメテ、ソレヲ血中へ供給スルダケノ役目ヲシカ行ハヌモノト考ヘラレル。

7) ソレデアアルカラモシモ皮膚ヲシテ免疫元ヲ攝取シ、抗體ヲ皮膚細胞内ニ生産シ、次デソレヲ血中へ分泌供給スルトイフ役目ヲ行ハシメルコトガ出來ルナラバ、肝、脾、等ノ如キ重要ナル諸臓器ハ全身免疫ノ獲得ニ參與スルコトカラ非常ニ負擔ヲ輕減サレルデアロウ。コレガ即チ經皮全身免疫法ノ目的デアラネバナラス。

軟膏免疫局所皮膚ノ全身性作用

京都帝國大學醫學部外科學研究室(鳥潟教授指導) 弘 重 充

(昭和12年12月6日)

弘重充ノ論文ハ免疫元軟膏ヲ「皮膚ノ一局部」ニ塗擦スルコトニヨリテ「全身性ノ免疫」ガ發生スル事實ヲ立證シ且ツ其ノ「發生機轉」ヲ研究シタモノデアリマス。

第1報 デハ軟膏ヲ24時間ダケ貼附シタ皮膚局所ヲ檢シタルニ「オプソニン」ハ1.65ニ高マツテキルガ、其ノ局所ヲ0.5糎ダケ離レタ部デハ「オプソニン」ハ1.32デ局所ヲ離レルコト1.0糎ノ部デハ「オプソニン」ノ上昇ハ毫モ認めラレズ、即チ軟膏ガ直接作用シタ皮膚局所ダケニ局所免疫ガ發生シ、ソノ邊緣ヲ1.0糎距リタル組織デハ免疫ガ發現シテ居ラス。換言スレバ軟膏中ノ免疫元ハ局所皮膚カラ其ノ周圍ヤ深部ノ方ヘ運び去ラレテ行クモノデハ無イ、「主トシテ局所皮膚内ヘ攝取サレルモノデアアル」ト述ベテ居リマス。此際軟膏ノ中ヘ葡萄糖ヲ混和シタ場合ヲモ比較シタ所、葡萄糖ノ吸收ニ連レテ免疫元モ亦タ皮膚カラ深部ヘ全部吸收サレテシマウ様ナコトハ無イトイフコトヲ確證シマシタ。

第2ノ實驗 デハ黃色葡萄狀球菌「コクチゲン」軟膏ヲ皮膚ノ一局部ニ24時間ダケ貼附シテ、其後ハ清拭シ、血中ノ特殊「オプソニン」ノ消長ヲ追及シタルニ14日目ハ最大デ3.07ノ係數ヲ示シタガ、42日目ニハ健常値1.0ニ戻ツタ。ソコデ第43日目ニ黃色葡萄狀球菌液0.1坵(菌體トシテハ極メテ微量ダ約0.00021坵)ヲ靜脈内ヘ注射シタコロガ7日目ニ最大2.78ノ係數ニ上昇シ

タ。然ルニ以前ニ軟膏ヲ貼附シタ局所皮膚ヲ注射直前ニ切除シタ場合ニハ 1.87 ノ上昇ニ過ギナイ。此値ハ健常動物ノ場合ト大差ガ無イ。

ソレデアルカラ、既往反應ニ於テ血中ヘ動員サレル特殊_Lオプソニン⁷ハ大部分ハ_L以前ニ軟膏ヲ貼用サレテアツタ局所ノ皮膚ソレ自身⁷カラ血中ヘ供給サレルモノデアルコトガ判明シマシタ。

他ノ實驗デハ單ナル_Lコクチゲン⁷軟膏ト、ソレニ更ニ葡萄糖ヲモ混和シテアル軟膏トヲ既往反應デ比較シタコロ、_L軟膏貼附ヲ受ケテ居リタリシ局所皮膚⁷カラ血中ヘ供給サレル_Lオプソニン⁷ノ量ハ葡萄糖ヲ混和シテ無イ場合ハ血中全_Lオプソニン⁷量ノ69%，葡萄糖ヲ混和シテアル場合ハ61%デ却テ稍々小デハアルガ兩者ノ間ニ非常ナ差ハ無イ。即チ『血中_Lオプソニン⁷ノ半分以上ハ最初免疫元軟膏ヲ貼用サレテ居ツタ局所皮膚カラ血中ヘ供給サレタモノデアル』コトガ立證サレタ。

第2報 健常成熟家兎ノ皮膚ノ4.5糎平方ニ向ツテ腸_Lチフス⁷菌_Lコクチゲン⁷軟膏ヲ10分間塗擦シ、24時間貼附シタ後ニ全部拭ヒ取り、血中ノ凝集價ヲ追及シタコロガ、第122日目(即チ約4個月デ)免疫前ノ正常値ニ戻ツタ。ソコデ2%ノ_Lコカイン⁷軟膏2.0瓦ヲ、4ヶ月前ニ免疫軟膏ヲ貼附サレテ居ツタ皮膚局所ニ、周圍ニ1.0糎ダケ廣クカケテ貼附シ、對照ニハ免疫皮膚局所ハ其儘トナシ置キ、ソレト對稱性デアル健常皮膚面ニ同ジ様ニ_Lコカイン⁷軟膏ヲ貼附シタ。

_Lコカイン⁷軟膏ヲ貼附シテカラ24時間後ニ、一律ニ腸_Lチフス⁷菌液ノ微量ヲ靜脈内ヘ注射シテ著者ノ所謂同名既往反應ノ程度(即チ抗體ノ血中動員能力)ヲ檢シタ。

其ノ結果血中最大凝集價ハ

1. 全然免疫前處置ノ無カツタ健常家兎デハ……………5600倍、
 2. 免疫元軟膏貼附皮膚面ニ_Lコカイン⁷軟膏ヲ貼ツクモノデハ……………6133倍デ
- 兩者ノ間ニ大差ハ無イ。然ルニ
3. 免疫元軟膏ヲ貼附シタリシ局所ハ其儘トナシ、對稱性ナル健常皮膚ニ同一ノ_Lコカイン⁷軟膏ヲ貼用シタモノデハ……………8000倍デ

アツタ。

此ノ實驗デ免疫前處置後4個月以上ヲ經過シテ、今ヤ血中ノ凝集價ガ正常ニ戻ツテ居ル動物デモ、既往反應ガ發現スルニ際シ、血中ヘ動員サレテ來ル凝集素ハ主トシテ_L以前ニ免疫前處置ヲ受ケタリシ皮膚局所⁷デ產生サレテ、ソレカラ血中ヘ供給サレルモノデアルコトガ判明シマシタ。即チ『血中動員凝集素ノ中ノ77.8%迄ハ實ニ局所皮膚カラ分泌サレテ血中ヘ移行シタモノ』デアル。_Lコカイン⁷ニ依ル局所皮膚生活力ノ麻痺ハ完全デハアルマイカラ、モシモソレガ完全デアツタナラバ此ノ%數ハ更ニ大トナルデアロウト著者ハ述ベテキル。

第3報 健常家兎ノ皮膚面積ヲ正中線ノ左右ニ1ヶ所宛4.5糎平方ダケ硝酸銀ヲ以テ記錄シ、

此部ニ一方ニハ腸「チフス」菌「コクチゲン」軟膏ヲ、他方ニハ「コクチゲン」ノ無イ軟膏ヲ同一條件デ貼用シ、24時間後ニ「ベンチン」ヲ以テ清拭シ、ソレカラ日ヲ追ウテ血中ノ凝集價ヲ測定シ行キタルニ、120日目(4ヶ月後)ニ至リテ、一旦上昇セル凝集價ガ再ビ低下シテ、免疫以前ノ正常値ニ戻リマシタ。此時ニ腸「チフス」菌ノ微量(0.00021兎)ヲ耳靜脈内ヘ注入シ、6時間目ニ於テ、4ヶ月以前ニ軟膏ヲ貼附セラレタリシ皮膚ヲ切除シ、ソレヲ健常家兎ノ腹腔ノ中ヘ投入シテ、其ノ家兎ノ血中ニ凝集素ガ高マツテ來ルカ否カラ檢シマシタ。其ノ結果ハ

1) 「コクチゲン」軟膏前處置皮膚ヲ腹腔中ニ入レラレタ家兎デハ

90時間目ニ320倍ノ血中凝集價、

2) 單軟膏前處置皮膚ヲ腹腔中ニ入レラレタ家兎デハ

90時間目ニ120倍ノ凝集價ヲ示シ正常値ト大差無シ

マタ10日目ニ腹腔中カラ皮膚片ヲ取り出シ、組織的ニ檢シタルニ大多數ニテハ眞皮ニ於ケル核ノ染色ハ明瞭デ、「エピテル」層ノ剝離サレタモノガ多ク認メラレマシタ。

結局、4ヶ月以前ニ免疫的處置ヲ受ケタ皮膚ノ自身カラ特殊凝集素ガ產生サレ、細胞外ヘ分泌サレ血中ニ集積スルモノデアルコトガ證明サレマシタ。

第4報 コレハ軟膏免疫法ニヨリテ前處置サレタ動物ガ52日後ニ於テ如何ナル程度ノ同名及ビ異名ノ既往反應ヲ現スカヲ實驗シタルノデアリマスガ、「オプソニン」ヲ指標トシテ居リマス。其ノ結果 Conrapi 及ビ Bieling ノ意味ノ既往反應ヨリモ、同名既往反應ノ方ガ(53.9乃至59.9對100ノ割合デ)顯著ニ大ナルモノデアルコトヲ立證シ、「特殊性既往反應」ト「非特殊性既往反應」トノ2ツノ概念ヲ免疫學上ニ提言スルニ至リマシタ。

以上ノ報告デ全身性ノ免疫ガ獲得サレルコトニ關シ皮膚(殊ニ眞皮)ノ作用ガ重要デ、軟膏免疫デハ局部皮膚ガ免疫ノ發生母地デアルコトガ確證サレマシタ。

各種細胞賦活劑ノ能動力ノ比較研究

京都帝國大學醫學部外科學研究室(島瀧教授指導) 山本彦八

(昭和12年12月13日)

第1報

1) 「オムナヂン」及ビ連葡混合「コクチゲン」ヲ以テ動物體内抗黃色葡萄狀球菌自然喰菌作用ヲ指標トナシ其ノ能動力ヲ檢スルニ、何レモ一定度ノ細胞賦活作用ヲ證ス。

2) 「オムナヂン」及ビ連葡混合「コクチゲン」ハ何レモ用量ノ増加ト共ニ細胞賦活能動力ハ増大スルモ、一定ノ用量(1.0兎)以上トナレバ反ツテ下行位相ヲ取り減弱スルモノナリ。

3) 最大細胞賦活作用ヲ促進スルニ必要ナル好適量ハ共ニ1.0兎ニシテ、此際ニ喰菌子數「子」ニテ示サレル能動力ハ「オムナヂン」對連葡混合「コクチゲン」ニ73.1 : 127.9 = 100 : 175ナリ。

即チ連葡混合「コクチゲン」ハ「オムナデン」ヨリモ100:175ノ比ニテ優秀ナル細胞賦活作用ヲ有スルモノナリ。

4) 血液單位容積内白血球數ノ變化ハ「オムナデン」ニテハ用量0.5珎以上ナル場合ハ漸次ニ白血球過少症(陰性期)ヲ現シ、連葡混合「コクチゲン」ニテハ漸次上昇スル白血球過多症ヲ示シ、「オムナデン」ハ毒力大ニシテ其ノ能動範圍ハ小ナルニ對シ連葡混合「コクチゲン」ハ毒力小ニシテ能動範圍ハ大ナルコトヲ立證シ得タリ。

5) 以上ニヨリ連葡混合「コクチゲン」ノ發現スル抗黃色葡萄狀球菌性細胞賦活作用ハ「オムナデン」ノ有スル細胞賦活作用ヨリモ遙カニ優秀ナルモノニシテ、且ツ連葡混合「コクチゲン」ハ「オムナデン」ヨリモ毒力小ニシテ其ノ能動範圍ハ大ナリ。

6) 一定細菌性疾患ノ豫防乃至治療ニ向ツテハ非特殊性一般細胞賦活劑(例ヘバ「オムナデン」)ヨリモ同名菌ヲ出發材料トセル抗原(例ヘバ連葡混合「コクチゲン」)ヲ用フベキモノナリ。

第 2 報

1) 「エルスチン」及ビ「スチミン」ヲ以テ動物體內抗黃色葡萄狀球菌自然喰菌作用ヲ指標トナシ其ノ能動力ヲ檢スルニ、何レモ細胞賦活作用ヲ促進スルノ目的ニ向ツテハ一定ノ效果アリ。

2) 「エルスチン」及ビ「スチミン」ハ何レモ其ノ用量増加ト共ニ細胞賦活能動力ハ増大スルモ一定ノ用量(1.0珎)以上トナレバ反ツテ下行位相ヲ取り減弱セリ。

3) 最大細胞賦活作用ヲ促進スルニ必要ナル好適量ハ何レモ1.0珎ニシテ、此際ニ喰菌子數「子」ニテ示サレタル能動力ハ「エルスチン」對「スチミン」=75.2:88.2=100:117ナリ。即チ「スチミン」ハ「エルスチン」ヨリモ其ノ適量使用ニ依リ大ナル細胞賦活作用ヲ發揮スルモノナリ。

4) 血液單位容積内白血球數ノ變化ヲ觀ルニ「スチミン」ハ「エルスチン」ヨリモ大ナル白血球過多症ヲ來シ毒力ノ大ナルコトヲ示セリ。

5) 要スルニ「エルスチン」ハ「スチミン」ヨリモ毒力ハ小ナレドモ其ノ適量使用ニ依リ發揮スル最大細胞賦活能動力ハ「スチミン」ノ方ガ「エルスチン」ヨリモ僅カニ(17%)大ナリ。

第 3 報

1) 「ムルチン」及ビ「オムニン」ヲ以テ動物體內抗黃色葡萄狀球菌自然喰菌作用ヲ指標トナシ其ノ能動力ヲ檢スルニ、何レモ細胞賦活作用ヲ促進スルノ目的ニ向ツテハ一定ノ效果アリ。

2) 「ムルチン」及ビ「オムニン」ハ何レモ一定用量(1.0珎)マデハ用量増加ト共ニ細胞賦活能動力ハ増大スルモ、其レ以上トナレバ反ツテ下行位相ヲ取り減弱セリ。

3) 最大細胞賦活作用ヲ促進スルニ必要ナル好適量ハ何レモ1.0珎ニシテ、此際ニ喰菌子數「子」ニテ示サレタル能動力ノ比ハ「オムニン」對「ムルチン」=86.4:95.9=100:111ナリ。即チ「ムルチン」ハ「オムニン」ヨリモ其ノ適量使用ニ依リ多少(11%)大ナル細胞賦活作用ヲ發揮スルモノナリ。

4) 血液單位容積内白血球數ノ變化ハ「オムニン」ハ「ムルチン」ヨリモ大ナル白血球過多症ヲ

示シ毒力ハ大ナリ。

5) 要スルニ「ムルチン」ハ「オムニン」ヨリモ其ノ適量使用ニ際シ發揮スル最大細胞賦活能動力僅微ナガラ(11%)大ニシテ且ツ毒力小ナリ。

第 4 報

1) 各種細胞賦活劑ヲ動物體內ニ於テ黃色葡萄狀球菌自然喰菌作用ヲ促進シ得ル最大能動力ニ就テ統一シ喰菌子數「子」ヲ以テ比較セルニ下ノ値ヲ示シタリ。

	喰菌子數 _{「子」}	百分比	效果百分比
連葡混合 _{「コクチゲン」}	123.8	223	100
_{「ムルチン」}	93.4	168	75
_{「スチミン」}	89.1	160	72
_{「オムニン」}	84.1	151	68
_{「エルスチン」}	75.7	136	61
_{「オムナデン」}	70.6	127	57
對照 (0.85%食鹽水).....	55.6	100	46

2) 即チ黃色葡萄狀球菌ノ感染ニ對シテハ連葡混合「コクチゲン」ガ一頭地ヲ抜キテ嶄然優秀ナル效果ヲ擧ゲタリ。此ノ效果ヲ 100% ト做ス時ハ所謂細胞賦活劑中ニ於テ稍々見ルベキ成績ヲ示シタル「ムルチン」ノ效果ハ75%ニ過ギズ。「スチミン」, 「オムニン」, 「エルスチン」等ハ順次ニ效果小トナリ, 「オムナデン」ノ效果ノ如キハ57%ニ過ギズシテ最劣弱ナリ。

3) 病原菌ノ明白ナル疾患ニ關シテハ同名ノ細菌製劑, 特ニ「コクチゲン」ヲ使用スベキモノニシテ, 病原菌不明ナル疾患ニ際シテモ亦タ細胞賦活劑トシテハ「コクチゲン」ヲ使用スベキモノナリ。

4) 一般ニ「免疫元」ノ主體トシテ「細菌體」ヲ使用スルコトハ原則的ノ誤謬ナリ。細胞賦活劑ノ場合ニテモ亦タ然リ。「オムナデン」ガ最劣弱ナル理由ノ1ツハ此點ニ存ス(「オムナデン」ヲ煮沸シ濾過シタルモノノ方ガ原「オムナデン」ヨリモ效果大ナルモノナリ)。

5) 一切ノ「コクチゲン」ハ「イムベデン」ヲ有セズ, 菌體ヲ有セズ, ソレ自身優秀ナル特殊性及ビ非特殊性細胞賦活劑トシテ作用スルモノナリ。

此ノ所謂非特殊性細胞賦活ノ目的ニ向ツテ特別ノ「非病原性菌體, 類脂體等」ノ混合物ナリト稱スル製劑ノ必要ヲ認メザルモノナリ。當ニ其ノ必要無キノミニ止マラズ, 「オムナデン」ノ如キモノハ少シク用量ヲ過グル時ハ陰性期ヲ現出シ細胞賦活作用ト正反對ノ現象ヲ示スコト大ナルモノナリ。

6) 「オムナデン」ノミニ限ラズ「ムルチン」, 「スチミン」, 「オムニン」, 「エルスチン」等皆悉ク陰性期ノ現出ヲ防止スルコト能ハザルニ際シ, 獨リ連葡混合「コクチゲン」ノミハ此ノ陰性期ヲ防止シ得タリ。

7) 陰性期ヲ防止シ且ツ自然喰燼作用ヲ旺盛ニ促進スル能力ヲ示ス本劑コソ眞ニ細胞賦活劑タルノ實ヲ有スルモノト謂フベシ。

第 5 報

1) L ムルチン⁷ヲ攝氏100度ニテ種々ナル時間煮沸セルニ原 L ムルチン⁷ハ凡テノ各種煮 L ムルチン⁷ニ比シ最大ノ催喰菌作用(細胞賦活作用)ヲ呈セリ。而シテ煮沸時間ノ延長ト共ニ細胞賦活作用ハ次第ニ減弱セリ。

2) 血液單位容積内白血球數ノ平均増減率(毒力ノ標徴)ハ原 L ムルチン⁷並ビニ各種煮 L ムルチン⁷相互ノ間ニ大差ハナカリキ。

3) L 非病原菌ヨリ特殊ノ操作ニヨリ抽出サレタル蛋白體ヲ含有ス⁷ト稱スルモ、 L ムルチン⁷ハ菌體及ビ L イムペデン⁷ヲ含有セザルノ點ニ於テ畢竟非病原菌 L コクチゲン⁷ヲ含有主成分トスルモノニシテ、 L イムペデン⁷學說ニ從ヒタル成劑ニ外ナラザルモノナリ。

4) 一切ノ細菌性免疫元ハ同時同所ニ於テ特殊性及ビ非特殊性免疫ノ發生乃至特殊性及ビ非特殊性細胞賦活能動力ヲ發揮スルモノナリ。故ニ L ムルチン⁷ニテモ亦タ其ノ製造ニ使用シタル細菌ニ對スル特殊性免疫能力及ビ特殊性細胞賦活能動力ガ併用セラルルモノナリ。

5) 故ニ非特殊性細胞賦活作用ノミヲ發揮スベキ細菌性抗原ハ存在シ得ザルモノニシテ、例ヘバ L ムルチン⁷ハ其ノ製造ニ使用セラレタル細菌ニ對スル特殊性細胞賦活作用ヲモ發揮スルモノナリ。故ニ結局非病原性細菌ヲ出發材料トスル成劑ヨリモ、最モ普遍的ナル病原菌、即チ葡萄狀球菌、連鎖狀球菌等ヲ出發材料トナシタル成劑ノ方ガー層大ナル細胞賦活(非特殊性賦活+特殊性賦活)ヲ達成スルモノナリ。

6) 非病原性細胞ノ成劑ヲ抗原ト爲シテ以テ病原性菌ノ感染ニ抗セント欲スルハ全然無意義ニシテ、畢竟一切ノ細菌成劑ガ同時同所ニ於テ特殊性及ビ非特殊性2様ノ作用ヲ發現スルモノタルコトヲ知ラザルノ致ス所ナリ。

第 6 報

1) 非病原性成劑 L スチミン⁷ハ細胞賦活作用ヲ阻害スル L イムペデン⁷ヲ含有スルモノナリ。從ツテ L スチミン⁷ノ細胞賦活能動力ハ L イムペデン⁷ノ阻止ニヨリ充分ニ發揮セラレズ。一定程度マデ麻痺狀態ニアルモノナリ。

2) 此ノ L イムペデン⁷ヲ完全ニ破却スルニ必要ニシテ充分ナル煮沸時間ハ10分ナリ。即チ10分煮 L スチミン⁷ハ最大ノ能動力ヲ現出ス。而シテコノ L イムペデン⁷破却ニヨル L スチミン⁷ノ能動力ノ L イムペデン⁷麻痺ヨリノ復活ハ25.6%乃至41.6%ナリ。

3) L イムペデン⁷學說ニ從ツテ非病原性細菌ヨリ所謂非特殊性細胞賦活劑ヲ得ント欲スル者ハ L コクチゲン⁷ノ製造工程ヲ正確ニ嚴守シテ以テ完全ニ L イムペデン⁷ヲ破却スベキコトヲ要ス。

4) 然シナガラ L スチミン⁷ノ L イムペデン⁷ガ完全ニ破却セラレ全幅ノ能動力ガ發揮セラルルモ、猶ホ且ツ連葡混合 L コクチゲン⁷ノ效果ニ及バズ。 L 一定細菌性疾患ノ治療乃至豫防ニ對シ

テハ原則的ニ特殊性及ビ非特殊性細胞賦活作用ヲ併有スル同名菌ヨリ出發セル L コクチゲン '^{1} ヲ使用スベキナリ ' トイフ主張ハ益々實驗的ノ基礎ヲ強固ナラシメタリ。

5) 日常普通ノ感染ノ多クハ葡萄狀球菌、連鎖狀球菌ノ類ナリ。然ルニ此等ト無關係ナル非病原性細菌ヲ出發材料ト爲スコトニヨリテ非特殊性細胞賦活作用ノミヲ營爲スル細菌性治療豫防劑ヲ得ント欲スルノ企圖ハ、一切ノ細菌成劑ハ同時同所ニ於テ特殊性及ビ非特殊性ノ抗原作用ヲ發揮スルコトヲ知ラザルノ致ス所ニシテ全然無意義ノ成劑タルモノナリ。

第 7 報

1) L オムナデン ' モ亦タ細胞賦活作用ヲ阻害スル物質 L イムペデン ' ヲ含有スルモノナリ。從ツテ L オムナデン ' ノ細胞賦活能動力ハ L イムペデン ' ノ阻止ニヨリテ充分ニ發揮セラレズ麻痺セラレタル狀態ニアルモノナリ。

2) 此ノ L イムペデン ' ヲ完全ニ破却スルニ必要ニシテ充分ナル煮沸時間ハ20分ナリ。即チ20分煮 L オムナデン ' ハ最大ノ能動力ヲ發現ス。而シテ此ノ L イムペデン ' 破却ニヨル L オムナデン ' ノ能動力ノ L イムペデン ' 麻痺ヨリノ復活ハ57.4%乃至34.0%ナリ。

3) 原 L オムナデン ' ハ白血球過少ヲ來セルニ反シ20分煮 L オムナデン ' ハ白血球過多ヲ來シ、20分煮 L オムナデン ' ハ原 L オムナデン ' ヨリモ毒力小ナルヲ示セリ。

4) 即チ20分煮 L オムナデン ' ハ原 L オムナデン ' ヨリモ一面細胞賦活作用大ニシテ他面毒力ハ小ナリ。

5) L オムナデン ' モ亦タ L イムペデン ' 學說支配下ニ屬シ實用上ニモ亦タソレニヨツテ改良セラルベキモノニシテ好適煮沸時間ハ20分ナリ。

6) 然シナガラ L オムナデン ' ノ L イムペデン ' ヲ破却シ、其ノ有スル最大ノ能動力ヲ發揮セシムルモ、猶ホ連葡混合 L コクチゲン ' ノ能動力ニ及バズ。一定細菌性疾患ノ豫防乃至治療ニ向ツテハ同名菌ヨリ出發セル L コクチゲン ' ヲ使用スベキモノナリ。

第 8 報

1) 健常家兎ニ一定ノ打撲ヲ加ヘテ皮下挫傷ヲ起サシメタルニ耳靜脈ヨリ輸送セラレタル白色葡萄狀球菌ハ必然的ニ感染シ膿瘍ヲ形成セリ (*Locus minoris resistentiae* ノ必發的感染)。

2) 此際打撲直前ニ連葡混合 L コクチゲン ' 13.5 兎ヲ靜脈内ニ注射シタリシニ感染ハ 100%ニ於テ防止セラレタリ。

3) 此際連葡混合 L コクチゲン ' ノ代リニ L ムルチン ' 、 L スチミン ' 、 L オムナデン ' 等ヲ使用セルモ理想的ナル感染防止ヲ證シ得ザリキ。 L ムルチン ' ニハ多少(33%)ノ防止作用アリシモ、其ノ他ニハ全く無カリキ。

4) 然ルニ L スチミン ' ヲ10分間攝氏100度ニ加熱シ、マタ L オムナデン ' ヲ20分間100度ニ加熱シタルモノニテハ何レモ33%ノ防止作用ヲ證シ得タリ(原成劑ガ L イムペデン ' ヲ含有スルノ證)。之ニ反シ連葡混合 L コクチゲン ' 或ハ L ムルチン ' ヲ攝氏100度ニ30分間加熱シタリシニ上記

ノ如キ感染防止作用ヲ證シ得ザリキ(原成劑ガ「リムペジン」ヲ含有セザルノ證)。

5) 本研究ノ第1報ヨリ第6報迄ニ於テ立證シ得タル各種成劑ノ細胞賦活作用(催食菌作用)ト感染防止作用, 從テ亦タ感染試獸ノ體重減少率トハ相互ニ關聯セルモノナルコトガ明白ニ立證セラレタリ。

6) 以上ノ事實ハ成劑ノ「リムペジン」含量ノ多寡ニ關スルモノニシテ, 即チ「リムペジン」含量ノ最大ナル成劑(「オムナジン」)ノ效果ハ最小ナリキ。

7) 細菌性成劑ニ就テハ特殊性抗原作用ヲ主トスルモノニテモ, 非特殊性作用ヲ目的トスルモノニテモ, 必ズ「リムペジン」ヲ學術的ニ正確ニ破却スベキコトヲ絶對ニ必要條件ト爲ス。但「オムナジン」, 「スチミン」ニテハ「リムペジン」ノ破却操作ハ甚ダ不完全, 「オムナジン」ニ至リテハ「リムペジン」ハ毫モ破却セラレ居ラザルヲ認ム。此點ニ於テ此等ノ成劑ノ效果微弱ナルハ當然ナリ。

8) 一切ノ細菌性抗原ハ同時同所ニ於テ必ズ特殊性及ビ非特殊性2様ノ作用ヲ發揮スルモノニシテ, 純正非特殊性抗原或ハ純正特殊性抗原ナルモノハ存在シ得ザルモノナリ。故ニ普通ニ現ハレタル非病原性細菌ヲ主ト爲セル所謂「非特殊性細胞賦活劑」ナルモノハ何等意味ヲ成サザルモノナリ。ソレヨリモ感染上一般ナル葡萄狀球菌, 連鎖狀球菌ノ類ヲ以テセル「コクチゲン」ノ方ガ合理的ニシテ, ソハ同時同所ニ於テ非特殊性ニモ特殊性ニモ作用スルコト強大ナルモノナリ。本報告ニ於テ連鎖混合「コクチゲン」ガ白色葡萄狀球菌ノ *Locus minoris resistentiae*ヘノ感染ヲ防止スルコトニ於テ嶄然優秀ナル效果(100%)ヲ示シタルハ當然ナリ。

腸管免疫ノ研究

京都帝國大學醫學部外科學研究室(島瀧教授指導) 岡本新一

(昭和12年12月13日)

岡本新一ノ論文ハ腸管免疫ノ研究結果デアリマス。

第1報

家兎ノ肛門カラ12糞ノ所デ結腸ヲ横斷シテ肛門端ヲ閉鎖シテ腹腔中ヘ戻シ, 口腔端ヲ以テ人工肛門ヲ造營シ, 此ノ如ク準備サレタ試獸ニ就テ黃色葡萄狀菌「コクチゲン」ノ種々ナル量ヲ肛門カラ曠置腸管内ヘ注入シテ, 免疫元ヲ外部ニ漏出セシムルコト無キ様, 肛門周圍皮下ニ埋沒セシメタル縫合線ヲ結節スル。24時間後ニ此ノ曠置腸管ヲ取り出シ, 粘膜ノミヲ1瓦對8.0坌ノ割合ニテ生理的食鹽水ヲ以テ乳劑ト爲シ, 壓出液ヲ調製スル。此ノ壓出液ニ就テ特殊「オプソニン」作用ヲ檢シタ所ガ免疫元ノ用量ガ6.0坌ノ場合ニ於テ「オプソニン」ノ新生ガ最大デ其ノ係數ハ1.69トナリ, 免疫元ノ用量ガコレヨリモ小(4.0—2.0)デモ或ハコレヨリモ大(8.0—10.0)デモ何レモ免疫效果ガ小デアルコトヲ知ツタ。即チ腸管免疫デモ, 他ノ免疫(經皮免疫或

ハ注射免疫)ノ場合ト同ジ様ニ免疫元ノ適量ヲ確定セズシテ、免疫效果ヲ研究スルコトハ當ヲ得タモノデナイト述ベテ居リマス。

第 2 報

次イデ第1報ノ如クニ準備シタ試獸ニ對シテ同一ノ免疫元6.0兎ヲ、曠置腸管内ヘ注入シ、種々ナル時間ヲ經過シタ後ニ、腸管ヲ取り出シ、粘膜ノ壓出液ヲ作ツテ、 L オプソニン¹作用ヲ検査シタ所ガ24時間後ノ場合ガ最大(1.69)デ、經過時間ガソレヨリ小(12時間或ハ6時間)デモ或ハ大(48時間或ハ72時間)デモ、何レモ效果ハ小デアルモノナルコトガ判明シマシタ。ソレデ結局此ノ免疫元ノ6.0兎ヲ24時間ダケ作用サセタ場合ガ最大ノ免疫效果ヲ示スモノデアルコトガ立證サレマシタ。

第 3 報

次イデ前同一ノ免疫元ノ6.0兎ヲ24時間ダケ、曠置腸管内ヘ作用セシメ置キ、腸管壁中何レノ部分ニ L オプソニン¹ガ大量ニ產生サレテ居ルカヲ比較シタトコロ、其他同一條件ノ下デ漿膜筋層ニ於テハ僅カニ1.09ノ係數デ、健常漿膜筋層ト大差ガ無いノニ、粘膜層(コレニハ粘膜下筋層モ含有サレテキルガ)デハ1.67ノ係數ヲ示シテ、結局、免疫元ガ腸管腔カラ作用シタ時(即チ經口免疫)ニ於テハ粘膜層ガ主トシテ免疫ノ獲得ニ參與スルモノデアルコトガ判明シマシタ。此ノ事實ハ經皮免疫ニ於ケル免疫發生母地ハ L エピテル¹層デハナクシテ真皮層デアルトノ研究結果ト一致スルモノデアツテ、結局廣義吞噬細胞ノ作用ニ歸着スルモノデアルト述ベテ居リマス。

第 4 報

今度ハ第1報ニ述ベタ様ニ準備サレタ家兎ニ就テ、黃色葡萄狀球菌 L ワクチン¹ト此ノ L ワクチン¹中ニ含有サレテ居ル菌體ヲ遠心沈澱ニヨツテ分離シ、ソレヲ新鮮ナル Medium 中ニ浮游サセタモノト、 L ワクチン¹カラ含菌體ヲ取り去ツタモノトノ3者ヲソレゾレ注入シテ免疫效果ヲ比較シタトコロガ最大產生 L オプソニン¹ハ

原 L ワクチン¹ デハ 1.54

L ワクチン¹ 基液デハ 1.51

L ワクチン¹ 含菌體デハ 1.13 トナリ

L ワクチン¹ノ效力ナルモノハ其中ニ含有サレテキル菌體ノ效力デアルトノ考ヘ方ハ全く謬リデアルトノ結論ニナリマシタ。此ノ結論ハ從來他ノ方面カラノ研究結果ト一致スルモノデアリマス。即チ經口免疫ノ場合デモ免疫元ナルモノ、主體ハ細菌體ソレ自身デハナクシテ、水溶性ノ細菌性ノ膠質微粒子デアルト考ヘラレマス。

第 5 報

第1報ト同様ニ準備シタ家兎ニ就テ黃色葡萄狀球菌、肺炎菌、淋菌、連鎖狀球菌ノ4種カラソレゾレ L ワクチン¹及ビ L コクチゲン¹ヲ製出シ、最大產生 L オプソニン¹ヲ指標トシテ L ワクチ

ン¹ ト¹コクチゲン¹トノ效果ヲ比較シタコロガ、凡テノ菌種ニ通ジテ¹ワクチン¹ノ效果ヨリモ¹コクチゲン¹ノ效果ノ方が大デアリマシタ(係數ノ比較デハ1.5對1.66—1.68)。

他方¹オプソニン¹ノ菌種特異性ヲ檢シタコロ、粘膜ノ壓出液ハ腸管内ヘ注入サレタ免疫元ト homolog ノ菌體ニ對シテ最大ノ¹オプソニン¹作用ヲ示シ、heterolog ノ菌體ニ向ツテハ殆ンド痕跡デアルコトガ證明サレマシタ。

第 6 報

最後ノ研究ハ曠置腸管内ヘ免疫元(黃色葡萄狀球菌¹コクチゲン¹)ヲ注入サレタ後ニ於テ特殊¹オプソニン¹ガ血中ニモ出現スルカ否カラ檢シタモノデアリマスガ、注入後3日目ニハ殆ンド證明サレナイガ、5日目ニハ明白(0.24 對 0.34)ニ立證サレ、ソレカラ、7日目、10日目ト漸次階段的ニ上昇シ、10日目ニ最大0.54ノ係數ヲ示シ、ソレヨリ緩徐ニ漸減スルガ、25日目デモ相當ニ高イ¹オプソニン¹値(0.39)ヲ維持シテキルモノデアルコトガ證明サレマシタ。

此際注目スベキコトハ血中¹オプソニン¹値ノ最大ガ免疫元注腸後10日目ニ獲得サレルコトデアリマス。注腸サレタル免疫元ガ腸管壁ヲ通過シテ直チニ淋巴カラ血中ヘ吸收サレルモノデアアルナラバ、注射免疫ノ場合ト同様ニ第7日目ニ於テ血中ニ最大抗體量ガ立證サレル筈デアルノニ、3日間モ遅延シタコトハ經口免疫或ハ經腸免疫ニ於ケル血中抗體ノ產生機轉ハ經皮免疫ノ全身性發現ト同様ニ、免疫元ノ單ナル全身性吸收トハ稍々趣ヲ異ニスルコトヲ示シテキル事實デアルト述ベテ居リマス。

結核菌感染ニ抗スル肺ノ直接免疫ノ研究

京都帝國大學醫學部外科學研究室(烏瀉教授指導) 西尾 英美

(昭和13年1月10日)

第 1 報

1) 免疫元トシテ結核菌¹コクチゲン¹ノ2.0兊ヲ海狸左肺下葉實質内ニ注射シタルニ、24時間後ニ該肺葉中ニ抗黃色葡萄狀球菌¹オプソニン¹ノ產生ヲ認メタ。

2) 此ノ際ニ於テ非特殊性¹オプソニン¹ノ時間的推移ヲ檢査シタルニ、免疫的前處置後48時間目ニ最大ナル値(無前處置肺葉ノ1.86倍)ヲ示ス。

即チ肺ニ於テモ亦タ皮膚、骨髓等ニ於ケルト同様ニ¹コクチゲン¹ヲ以テ免疫的前處置ヲ行フトキハ局所性抗體(非特殊性)ノ產生アルコトヲ證明シ得タノデアアル。

第 2 報

1) 結核菌¹コクチゲン¹ノ2.0兊ヲ左肺下葉實質内ニ注射シ、注射完了後24時間目ニ於テ該肺葉中ニ抗結核菌抗體(¹オプソニン¹)ノ產生セラレルコトヲ認メタ。

2) 此ノ際特殊性 \angle オプソニン \angle ノ時間的推移ヲ検査シタルニ、免疫の前處置後48時間目ニ於テ最大ナル値(無前處置肺葉ノ2.15倍)ヲ示ス。

3) 肺實質内ニ結核菌 \angle コクチゲン \angle ヲ注射スルコトニ依ツテ該肺葉中ニ產生セラレル特殊性 \angle オプソニン \angle ノ時間的推移ハ抗原用量相等シキ場合(2.0 μ g)ハ非特殊性 \angle オプソニン \angle ノ時間的推移ト同様(前處置完了後48時間目ニ最大)デアル。(第1報参照)

之ニヨリテ \angle 非特殊性抗體ト特殊性抗體トハ同時同所ニ於テ毎常並行的ニ產生セラレルモノデアル \angle ト言フ一般免疫學上ノ原則ガ立證サレタ。

第 3 報

1) 結核菌 \angle コクチゲン \angle ノ種々ナル量(1.0 μ g, 2.0 μ g, 3.0 μ g, 4.0 μ g)ヲ左肺下葉ニ注射シ、注射完了後48時間目ニ產生セル局所性抗結核菌 \angle オプソニン \angle ヲ検査シタコロ、抗原用量2.0 μ gノ場合ガ最大ナル値ヲ示スコトヲ證明シ得タ。

2) 如何ナル免疫元ニアリテモ、其ノ用量ヲ増大スレバスル程免疫ノ獲得ハ無限ニ增強サレルモノデハナイ。必ず一定ノ限度ガアツテ、免疫元及ビ動物ノ種類ニ應ジテ、最大免疫獲得ニ向ツテノ好適量ガアルモノデアル。

3) 以上ノ如キ關係ヲ考察セズシテ、唯ダ單ニ免疫元ノ能動力(免疫物質含量)ノ大ナルベキコトノミヲ企テルノハ全然謬見デアル。

第 4 報

1) 原 \angle ツベルクリン \angle 、 \angle ツベルクリン \angle 20分間煮沸液、原AO及ビAO30分間煮沸液ノ種々ナル量(1.0 μ g, 2.0 μ g, 3.0 μ g, 4.0 μ g)ヲ海狸左肺下葉實質内ニ注射シ、注射完了後48時間目ニ當該肺葉中ニ抗結核菌抗體(\angle オプソニン \angle 量)ノ增強ヲ認メタ。

2) 然シテ此ノ際 \angle ツベルクリン \angle ニ於テモ AOニ於テモ、煮沸抗原ノ方ガ原抗原ヨリモ明カニ \angle オプソニン \angle 產生ノ增強ヲ示シテキル。

以上ノ事實ハ \angle ツベルクリン \angle 、AO 共ニ \angle イムペデン \angle ヲ含有スルコトヲ意味スルモノデ、此等ノ原抗原ヲ適當ニ煮沸シテ \angle イムペデン \angle ヲ破却スルコトニ依リ初メテ局所ニ產生スル \angle オプソニン \angle 量ハ大トナツタノデアル。

3) 然シ乍ラ之ヲ本研究ノ第3報ニ於ケル實驗結果ト比較スル時ハ、 \angle ツベルクリン \angle 、AO及ビツレゾレノ煮沸抗原ハ何レモソレ等ト相等シキ量ノ結核菌 \angle コクチゲン \angle ニヨリテ產生セラレル特殊 \angle オプソニン \angle ヨリモ遙カニ小ナルモノデアル。詳シク言ヘバ最大產生 \angle オプソニン \angle 係數ハ原 \angle ツベルクリン \angle 1.29, 煮 \angle ツベルクリン \angle 1.37, 原 AO 1.3, 煮AO 1.55, 原 \angle コクチゲン \angle 2.15デアツタ。

第 5 報

1) 肺實質内最大產生 \angle オプソニン \angle ハ下ノ係數ヲ示シタ。

結核菌 \angle コクチゲン \angle 2.21 > 100°C 30分加熱結核菌 \angle コクチゲン \angle 1.77 > BCG煮濾液1.71 > BCG

生濾液1.54

2) 即チ BCG =ハ L イムペヂン r ガ含有サレテキルガ、結核菌 L コクチゲン r =ハ其ノ痕跡モ含有サレテ居ラヌコトガ明白=證明サレタ。

3) BCG ソレ自身ノ免疫效果ハ結核菌 L コクチゲン r =比シ 2.21 : 1.54=100 : 69.7 ノ比デ小デアツタ。

4) BCG ハ元來牛型結核菌デアルカラ 人型結核菌=向ツテノ免疫元トシテハソレダケ不利デアル。且ツスペテノ生抗原ノ例=漏レズ L イムペヂン r ヲ含有シテ居ルカラ實用上=ハ更ニ一層不利デアル。

第 6 報

1) 人型結核菌ノ一定量(約0.000105蚝)ヲ海狸左肺下葉へ直接注射シテ感染セシメタル場合=於テ、豫メ結核菌 L コクチゲン r 乃至 BCG 生濾液ヲ以テ肺實質内豫防注射法ヲ施サレタリシ動物ハ、感染後一定時期ヨリ體重ノ増加ヲ來シタル=反シ何等前處置ヲ施サザリシ動物ハ却ツテ體重ヲ減少シタ。

2) 此ノ際結核菌 L コクチゲン r 動物ト BCG 生濾液動物トノ體重増加ヲ比較スルニ、100 : 47 ノ比=於テ前者 L コクチゲン r ノ方が大デアツタ。

3) 試獸ノ主要臓器ノ重量(炎衝進行度)ハ何レモ結核菌 L コクチゲン r 動物ノ方が BCG 生濾液動物ヨリ明ラカニ小デアツタ。

4) 以上ノ事實=ヨリテ局所性並ビ=全身性免疫獲得程度ハ、結核菌 L コクチゲン r ノ方が BCG 生濾液ヨリモ明カニ優秀ナル事ヲ立證シ得タ。

5) 本報告ノ實驗結果ハ、肺實質内最大抗結核菌 L オプソニン r ノ產生ヲ指標トシテ檢シ、結核菌 L コクチゲン r ノ抗原性能動力ハ BCG 免疫元ヨリモ大デアルト言フ第5報=於ケル實驗結果ト相一致スルモノデアル。即チ結核菌 L コクチゲン r ハ抗原性能動力、局所性並ビ=全身性免疫獲得ノ何レノ點=於テモ BCG 生濾液=優ルモノデアル。

6) 肺實質内=於ケル局所產生特殊 L オプソニン r ノ量的差違ハ其儘直チ=全身性ノ抗結核菌感染(免疫獲得)程度ヲ表明スルモノデ、兩者ハ並行スルモノデアル(第1報第2報参照)。

7) 結核初期感染ハ肺=初ルモノデアルカラ免疫元ノ皮下或ハ靜脈内注射、或ハ經口の投與等デハ此ノ肺ノミガ特=最初ニ、而テ最大=免疫元ヲ獲得スルコトハ不可能デアル。併シ L コクチゲン r ノ肺實質内注射デハ此ノ目的ガ達成サレテ、同時=引續キ全身性免疫モ獲得サレル。從ツテ結核初期感染ノ豫防ヲ免疫學的=遂行セント欲スル限り=於テハ余等ノ肺實質内直接注射免疫方法ヲ採用スベキデアル(姫井淑論文参照)。免疫元ノ皮下注射、靜脈内注射、經口の投與等ハ不合理デアル。

經皮全身免疫ノ成立ニ關スル研究

田附興風會大阪北野病院研究室(鳥潟教授指導) 橋 本 長 利

(昭和13年1月10日)

コレハ經皮全身免疫ノ成立機轉ノ研究報告デアツテ表皮ノ一局所ニ外用サレタル免疫元ガ局所皮膚ヲ經由シテ淋巴カラ血中ニ吸收サレルコトニ由ツテ果シテ全身免疫ガ發生スルモノデアルカ否カノ疑問ニ解答ヲ與ヘタモノデアリマス。

第 1 報

1) 白色健常家兎背部皮膚ノ4.5糎平方ノ面ニ黃色葡萄狀球菌「コクチゲン」軟膏2.0瓦(「コクチゲン」含量1.25耗)ヲ5分間塗擦シテ24時間放置シタル後、該軟膏ヲ清拭セルニ、ソノ後滿6日ヲ經テ流血中ノ「オプソニン」係數ハ1.00:1.89ノ比ニテ增強サレ、全身性免疫ノ成立ヲ示スニ至ル。

2) 此ノ事實ハ、「コクチゲン」軟膏ノ皮膚貼用ニ依リテ、全身性ノ特殊免疫ガ成立スルト述ベタル八田、小津、桑原、宮司諸博士ノ研究結果ニヨク一致スルモノナリ。

3) 此ノ際該軟膏清拭後、ソノ貼附面積ノ1/5, 1/3, 1/2, 乃至ハ全面積ヲ切除スル時ハ、流血中「オプソニン」係數ハ各々1.60, 1.49, 1.31及ビ1.18ナリ。全然切除セザル場合ノ「オプソニン」係數1.89ト比較スル時ハ1.89:1.60:1.49:1.31:1.18=100:85:80:72:65ノ比ニ於テ漸次ニ低下セリ。

4) 即チ切除面積ノ大ナル程流血中ノ「オプソニン」係數ハ漸次小トナリタリ(併シ切除皮膚ト「オプソニン」低下トハ正比例セズ)。

5) 故ニ「コクチゲン」軟膏ヲ皮膚ニ塗擦スルコトニ依リテ發生スル全身性免疫(流血中特殊「オプソニン」)ハ實ニ大部分前處置ヲ受ケタル局所皮膚ヨリ特殊抗體ガ血中ニ移行スルコトニ原因スルモノナリ。

6) 軟膏貼用局所皮膚ヲ全部切除セルモノニ於テモ猶ホ、流血中ノ「オプソニン」量ハ1.00:1.18ノ比ニテ健常家兎ノソレニ優リタリ。貼用抗原軟膏含有中ノ幾分ノ抗原ガ、喰細胞中ニ攝取サレルモノナリヤ、又全身性免疫獲得ニ際シ重要ナル肝脾等ノ諸臟器ト皮膚トノ關係如何ニ至リテハ今後ノ研究ニ俟ツ可キモノナリ。

7) 更ニ此ノ際皮膚ニ貼用セラレタル軟膏中ノ抗原ノ一部ガ局所皮膚乃至皮下結締織内廣義喰細胞ノ喰嚥ヲ脱却シテ以テ直チニ淋巴ヨリ全身性ニ血中ヘ移行シ、ソレニヨリテ血中抗體ノ一部ガ最初ヨリ全身性ニ新生セラレ得ルモノナルカ否カノ疑問ハ今後ノ研究ヲ待ツテ解明セラレベキナリ。

第 2 報

1) 免疫元軟膏ヲ以テ前處置セラレタル皮膚局所ヲ 1) 切除セル場合, 2) 切除ノ代リニ2%
 「コカイン」軟膏ヲ塗擦セル場合, 3) 「コカイン」軟膏ヲ同一試獸ノ健常皮膚面ヘ塗擦セル場合,
 4) 切除ヲ行ハズ, 「コカイン」軟膏モ使用セズ, 免疫元軟膏前處置ノミノ場合ニアリテハ下ノ如
 キ血中「オプソン」係數ヲ示セリ。

1) ニテハ……………1.18

2) ニテハ……………1.39

3) ニテハ……………1.63

4) ニテハ……………1.89

2) 即チ免疫元軟膏局所皮膚前處置ニテハ全身免疫ノ獲得(即チ血中ニ立證セラル、特殊「オ
 プソン」)ハ大部分前處置局所皮膚ヨリ抗體ガ分泌セラレテ流血中ニ集中スルコトニ歸スルモ
 ノナルコトヲ知ル。

3) 所謂經皮免疫ニアリテハ免疫元ハ主トシテ皮膚ニ吸収セラレ、マタ免疫物質ノ產生モ皮
 膚ニヨリテ行ハル、ガ故ニ、皮膚以外ノ他ノ重要ナル組織及ビ臓器ガ免疫獲得ニ參與スルコト
 皆無ナルカ或ハ甚ダ僅少ナリ。故ニ經皮免疫ニテハ不快ナル副作用殆ンド發現セザルモノト認
 メラル。

4) 免疫元軟膏使用ニヨリテ免疫元ガ皮膚局所ヲ脱シテ全身血行中ヘモ亦タ(若シアレバ如
 何ナル程度ニ於テ) 吸収セラレ得ルヤ否ヤノ疑問ハ他ノ實驗ニヨリテ解明セラルベシ。

第 3 報

1) 健常家兎皮膚ノ4.5厘平方ノ面ニ大腸菌「コクチゲン」軟膏2.0瓦(「コクチゲン」含量 1.25
 蚝)ヲ指頭ヲ以テ5分間塗擦シ、24時間放置シテソレヲ清拭セルニ第6日目ヨリ流血中ニ抗大腸菌
 凝集素ガ產生セラレ、而モ第10日目ニ於ケル凝集價ハ最大ニシテ100、免疫前ノ血清ニ比シ 90
 ノ増強ナリキ。

2) 此ノ際免疫元軟膏貼附局所皮膚ヲソノ貼附局所面積ノ、1/5, 1/3, 1/2, 乃至全面積ノ割
 合ニテ切除セルニ、切除後第10日目ノ最大凝集價ハ、全然切除セザル場合ノソレト比較シテ100:
 93.3: 86.6: 73.3: 33.3 ノ比トナリ、切除面積ノ大ナル程流血中ノ凝集價ハ小トナレリ。即チ前
 處置皮膚局所ノ全切除ニテハ血中凝集素ノ増強ハ僅ニ23.3トナリタリ。

3) 然ルニ軟膏貼附局所以外ノ無前處置健常皮膚ヲ、免疫元軟膏貼附面積ノ 1/2 及ビ全面積
 ニ相當スルダケ切除スルモ、第10日目ノ流血中最大凝集價ハ何レモ 100ニシテ、切除ヲ行ハザ
 ル試獸群ト何等ノ差異ヲ示サザリキ。

4) 即チ軟膏貼附局所皮膚ヲ切除スルコトニ依リテノミ、流血中凝集價ノ低下ヲ來セルコト
 ハ、皮膚切除ナル機械的刺戟ソノモノニ原因スルニ非ズシテ、實ニ「前處置局所皮膚」コソハ血
 中ニ特殊凝集素ヲ供給スル生産母地タルガ爲ナルヲ認識スベシ。

5) スクテ軟膏ヲ以テノ經皮性全身免疫ノ成立ニ際シテハ、血中產生特殊凝集素ノ74%マデ

ハ前處置皮膚局所ヨリ供給セラル、モノタルヲ知ル。從テ經皮性全身免疫獲得ニ際シテハ、當該皮膚ガ主役ヲ演ズルモノニシテ、皮膚以外ノ深部ノ組織及ビ各種内臓ハ殆ンド免疫物質ノ產生(第1報ニテハ特殊 L オブソニン L 、本報ニテハ特殊凝集素)ニ參與セザルモノト考ヘザルベカラズ。從テ經皮性全身免疫操作ニアリテハ L 免疫元ノ全身性吸収ニ伴フ不快ナル副作用 L ハ非常ニ輕微ナルベキノ理ナリ。

第 4 報

1) 健常家兎皮膚ノ4.5cm 平方ノ面積ニ大腸菌 L コクチゲン L 軟膏2.0瓦(L コクチゲン L 含量1.25坌)ヲ指頭ヲ以テ5分間塗擦シ、24時間放置シテソレヲ清拭シタルニ、第6日目ヨリモ流血中ニ抗大腸菌凝集素ガ產生セラレ、而モ第10日目ニ於テ最大凝集價ハ100ヲ示セリ。

2) 此ノ際免疫元軟膏貼附局所皮膚ニ就テ、ソノ貼附面積ノ1/5, 1/3, 1/2, 乃至全面積ニ向ツテ2% L トロパコカイン L 軟膏ヲ夫々0.4瓦(L トロパコカイン L 0.003瓦含有), 0.6瓦(L トロパコカイン L 0.005瓦含有), 1.0瓦(L トロパコカイン L 0.007瓦含有)ヲ塗擦貼附シ、毎24時間ニ更新持續シタルニ第10日目ノ最大凝集價ハ93.3:86.6:33.3ノ比ニ漸減セリ。

3) 然ルニ L コクチゲン L 軟膏貼附以外ノ健常皮膚ニソノ貼附面積ノ1/2 乃至全面積ニ相當スルダケ 2% L トロパコカイン L 軟膏ヲ外用シテモ第10日目ノ最大凝集價ハ何レモ 100ニシテ毫モ減少ヲ來サマリキ。

4) 即チ L コクチゲン L 軟膏貼附局所皮膚ヨリシテ流血中ヘ凝集素ガ供給セラルモノナルコトガ確證サレタリ。

5) 免疫元軟膏貼附局所皮膚ヲ全部切除シタル場合ト(第3報)、ソノ全面積ニ L トロパコカイン L 軟膏ヲ塗擦貼附シタル場合(第4報)トニ於テ血中ニ新生シ來リタル凝集素價ハ何レモ 33.3ニテ同一ナリキ。故ニ此際 L トロパコカイン L 軟膏ノ作用ハ局所皮膚切除ト同一ノ結果トナリ、其ノ組織細胞ノ機能脱落(麻痺)ガ完全ナリシコトヲ認ム。

6) 免疫局所皮膚ノ全切除或ハ L コカイン L 麻痺ニヨリテ、凝集價ノ正常以上ノ血中產生ガ90.0ヨリ23.3ニ減少セリ。即チ100:26ノ減少ニシテ、從テ抗原軟膏貼用皮膚局所ハ血中ニ發現スル凝集素ノ74%ヲ自家ノ皮膚局所ヨリ供給シ得タルモノナリ。以テ免疫元軟膏塗擦ニ由ル經皮全身性免疫ノ獲得(血中產生凝集素)ハ主トシテ局所皮膚ノ生活機能ニ歸スルモノタルコトヲ認ムベシ。(残り 26%ノ凝集素ハ如何ナル組織ヨリ血中ヘ供給セラル、ヤノ疑問ハ更ニ實驗ヲ以テ解明セラルベシ。)

7) 以上ノ次第ナルヲ以テ、免疫元軟膏塗擦法ニ由ル全身性免疫獲得ニ當リテハ皮膚以外ノ重要ナル組織及ビ諸内臓ハ殆ンド免疫物質ヲ直接ニ供給セザルモノト考ヘ得可ク、從テ又タ免疫操作ニ原因スル不快ナル副作用ハ免疫元軟膏塗擦法ニ於テハ殆ンド皆無ナリト推定シ得可シ。

第 5 報

1) 健常家兎皮膚ノ4.5cm 平方ノ面ニ大腸菌 L ワクチン L 軟膏2.0瓦 (L ワクチン L 含量1.25坌)ヲ

指頭ヲ以テ5分間塗擦シ殘餘モ貼附セルニ、第6日目ヨリ流血中ニ抗大腸菌凝集素ガ立證セラレ第10日目ニ於ケル凝集價ガ最大73.3(新生量63.3)ヲ示シタリ。

2) 此際免疫元軟膏貼附局所皮膚ヲ、ソノ貼附局所面積ノ1/5, 1/3, 1/2, 乃至全面積ダケ切除セルニ、切除後第10日目ノ最大凝集價ハ、全然切除セザル場合ノソレト比較シテ、73.3 : 66.6 : 40.0 : 33.3 : 20.0 = 100 : 91 : 55 : 45 : 27トナリタリ。即チ切除面積ノ大ナル程流血中ノ凝集價ハ小トナリタリ。

3) 此際抗原軟膏外用以前ノ血中凝集素ノ値ヨリモ新生増強シ來リタル凝集價ハ「ワクチン」ト「コクチゲン」(第3報)トニ於テ下ノ差ヲ示シタリ。

	「コクチゲン」軟膏	「ワクチン」軟膏
A 群 (切除セザルモノ)	90.0(100)	63.3(70)
B 群 (1/5切除セルモノ)	83.3(93)	56.6(63)
C 群 (1/3切除セルモノ)	76.6(85)	30.0(33)
D 群 (1/2切除セルモノ)	70.0(78)	23.0(28)
E 群 (全部ヲ切除セルモノ)	23.0(26)	10.0(11)

即チ前處置局所皮膚ヨリ血中へ供給セラル、凝集素ノ量的絶對價モ、更ニ又タ前處置局所皮膚(詳シク言ヘバ全切除皮膚)以外ノ他ノ組織ヨリ血中へ供給シ得タリト考フベキ質的量的ノ差ヲ表示スル指數モ、何レモ相一致シテ「ワクチン」ヨリモ「コクチゲン」ノ方ガ顯著ニ大ナルヲ認め。

4) 前項ノ對比ニ於テ()内ノ數字ハ新生凝集價ノ百分比ナリ。即チ「ワクチン」ノ「イムベジン」作用ハ、凝集素ノ皮内產生(從ツテ血中供給)ヲ30%ダケ減弱セシメタリ。マタ局所皮膚以外ヘノ抗原吸收ハ「コクチゲン」ニテハ26%「ワクチン」ニテハ僅ニ11% (「ワクチン」ノ吸收ハ「コクチゲン」ノ1/2 以下)トナリタリ。

5) 經皮全身免疫ノ獲得ニ於テモ亦タ「ワクチン」ヲ廢シテ「コクチゲン」ヲ採用スベキモノナルコトガ明白ニ立證セラレタリ。

第 6 報

1) 健常家兎皮膚ノ4.5cm 平方ノ面ニ、大腸菌煮沸「ワクチン」軟膏2.0g(煮沸「ワクチン」含量1.25g)ヲ指頭ヲ以テ5分間塗擦シ、24時間放置シテ清拭セルニ、ソノ後第6日目ヨリ流血中ニ抗大腸菌凝集素ガ產生セラレ第10日目ニハ最高(93.3)ニ達シタリ。

2) 此ノ際免疫元軟膏貼附局所皮膚ヲ、ソノ全面積ノ1/5, 1/3, 1/2 乃至全面積ダケ切除スル時ハ、切除後第10日目ノ最大凝集價ハ、全然切除セザル際ノソレ(83.3)ト比較シテ83.3 : 70.0 : 56.6 : 43.3 : 10.0トナリテ切除面積ノ大ナル程正常値以上ニ流血中ニ増強シ來ル凝集價ハ小トナリタリ。

3) 爾他同一條件ノ下ニ於ケル「ワクチン」對煮沸「ワクチン」對「コクチゲン」間ノ效果ヲ比較

セルニ、10日目ニ於ケル最大產生凝集價ノ比較ニテハ 63.3(70) : 83.3(93) : 90.0(100), 14日間ニ亙ル4回検査ノ平均凝集價ノ比較ニテハ 49.9(69) : 71.6(98) : 73.3(100) ノ値トナリタリ。但シ()外ノ數字ハ増強凝集素ノ絶對價, ()内ノ數字ハ比較價ナリ。

4) 以上ノ實驗結果ニヨリテ「ワクチン」, 煮沸「ワクチン」, 「コクチゲン」相互ノ免疫元性效力ノ比ハ 69~70 : 93~98 : 100 ニシテ「ワクチン」ハ「コクチゲン」ニ比シ顯著ノ差ヲ以テ免疫効果小ナルモノナルコトヲ認ム。即チ此際「ワクチン」中ノ「イムペデン」ハ凝集素ノ血中產生ヲ約30%ダケ減弱セシメタルヲ認ム。

5) 經皮全身免疫ノ獲得ニ際シテモ亦タ軟膏中ノ抗原ガ局所皮膚ヘ攝取セラレ、其ノ結果血中產生免疫物質(本研究ニテハ特殊凝集素)ハ主トシテ當該局所皮膚ヨリ血中ヘ供給セラル、モノニシテ「ワクチン」ニテハ85%, 煮沸「ワクチン」ニテハ88%, 「コクチゲン」ニテハ74%ヲ示シタリ。

6) 局所皮膚免疫前處置後10日目ノ最大產生凝集價ニ就テハ血中供給凝集素ノ絶對値ハ下ノ値ヲ示シタリ。

「ワクチン」軟膏ニテハ……………63.3-10.0=53.3

煮沸「ワクチン」軟膏ニテハ……………83.3-10.0=73.3

「コクチゲン」軟膏ニテハ……………90.0-23.3=66.7

7) 經皮全身免疫ノ獲得ニ向ツテハ煮沸「ワクチン」ノ效果ハ「コクチゲン」ト伯仲ノ間(83.3 : 90.0) ニアリ、シカモ煮沸「ワクチン」ノ方ガ局處皮膚ヨリ供給セル凝集素量ガ「コクチゲン」ノ場合ヨリモ 66.7 : 73.3=100 : 110 ノ比ニ於テ大ナリ。故ニ煮沸「ワクチン」ノ方ガ局所皮膚以外ヘ吸收セラル、免疫元ノ量小(從テ亦タ副作用モ小)ナルモノト考察セラル。此點今後ノ研究ヲ要スルモノナリ。

經皮免疫法ノ基礎的實驗

京都帝國大學醫學部外科學研究室(烏潟教授指導) 植 田 謙 吉

(昭和13年1月15日)

コレハ經皮免疫方法ノ研究結果デアリマス。

第1報デハ黃色葡萄狀球菌「コクチゲン」ヲ50%ニ含有スル免疫元軟膏ノ2瓦ヲ健常家兎ノ皮膚面4.5樞平方ノ面積ニ一定時間ダケ塗擦シ、殘餘ノ軟膏ヲ24時間ダケ局所ニ貼附シタル後ニ石油「ベンチン」ヲ以テ全部清拭シ、局所皮膚中ニ產生サレタ特殊「オプソニン」ノ係數ヲ検査シタルニ、3頭平均値ハ下ノ如クニナリマシタ。

即チ軟膏ヲ使用セザリシ健常皮膚ノ「オプソニン」値ヲ1.0 トスレバ、軟膏ヲ單ニ24時間ダケ接觸サセテ置イタダケニテ塗擦法ヲ行ハナカツタ場合ノ皮膚局所ノ「オプソニン」係數ハ1.96;

5分間塗擦ヲ行ツタ場合ノ係數ハ2.28; 10分間ノ塗擦デハ2.61; 15分ノ塗擦デハ2.95; 20分ノ塗擦ヲ行ツタ場合デハ3.7デ最大ノ效果ヲ示シ、塗擦時間ガ25分, 30分, 40分ト更ニ延長スルニ從テ局所皮内產生_Lオプソニン¹値ハ却ツテ漸減シ、40分ノ塗擦デハ2.67ノ係數ニ減退シ塗擦時間10分ノ場合ノ係數(2.61)ト殆ンド同一程度ニ下落シマシタ。

結局免疫元軟膏ハ皮膚面ヘ塗擦サレナクテモ、單ナル接觸ノミデモ、局所皮膚細胞ハ軟膏中カラ免疫元ヲ能動的ニ攝取シテ局所皮内ニ特殊_Lオプソニン¹ノ產生增強ヲ來スモノデハアルガ併シ、豫メ軟膏ガ一定ノ輕キ指壓ヲ以テ塗擦サレタ方ガ特殊_Lオプソニン¹ノ產生ガ更ニ著明トナルモノデアル。此際塗擦時間ハ普通ノ Schmierkur ノ場合ノ如キ仕方デ約20分ガ最好適デアツテ、塗擦時間ガソレヨリ短クテモ、長クテモ免疫效果ハ小デアルコトガ明白トナリマシタ。

第2報デハ黃色葡萄狀球菌ノ_Lワクチン¹又ハ_Lコクチゲン¹ノ1.25珎ヲ其儘毛筆ヲ以テ一定面積ノ皮膚ノ表面ヘ塗布シタル場合ト、ソレヲ軟膏ト爲シテ、同一面積ノ皮膚面ヘ單ニ接觸サセ置キタル場合、或ハ20分間塗擦ヲ行ツタ場合ヲ24時間後ニ比較シタルニ、何等前處置ヲ施サザリシ皮膚ノ_Lオプソニン¹係數ヲ1.0トスレバ_Lワクチン¹其儘ノ塗布デハ1.06; _Lコクチゲン¹其儘ノ塗布デハ1.08; _Lワクチン¹軟膏ノ接觸ダケデハ1.35; _Lワクチン¹軟膏ノ20分塗擦ノ合併デハ2.03; _Lコクチゲン¹軟膏ノ20分塗擦ノ合併デハ2.65 (最大)ノ係數トナリマシタ。結局免疫元ヲ單ニ其儘毛筆ヲ以テ健常皮膚面上ヘ塗布スルコトハ局所皮膚内ノ特殊免疫ヲ增強スル目的ニハ實用上全然無價值デアル。ソレヲ軟膏ト爲シテ單ニ皮膚面ヘ24時間接觸サセテ置クコトモ亦タ實用價值ハ皆無デハナイガ甚ダ少ナイ。矢張り軟膏ト爲シテ、ソレヲ20分間塗擦シタル後ニ24時間貼附シテ置イタ方(第1報參照)ガ最モ效果のデアルコトガ立證サレマシタ。マタ此ノ如キ場合ニ於テ_Lワクチン¹ヨリモ_Lコクチゲン¹ノ方ガ多少效果大ナルモノデアルコトモ明白トナリマシタ。

第3報デハ皮下注射又ハ靜脈内注射法ニアリテハ免疫元ナルモノノ本態の物質ハ決シテ細菌體ソレ自身デハナクシテ、水溶性ノ細菌性膠質微粒子デアルコトガ鳥瀉教室カラ十分ニ立證サレテ居リマスガ、經皮免疫デモ亦タ免疫元ノ本態の物質ハ此ノ如キ膠質微粒子デアルカ否カラ研究スル爲ニ黃色葡萄狀球菌ヲ出發材料トナセル普通_Lワクチン¹ヲ強力遠心シテ_L基液¹ト_L含菌體¹トノ2ツノ因子ニ分解シ、何レヲモ軟膏ト爲シ同一條件ノ下ニテ比較シマシタトコロガ、前處置ヲ施サナカツタ健常皮膚ノ_Lオプソニン¹係數ヲ1.0トスルト、_Lワクチン¹中ニ含有サレテ居ル_L菌體¹ノ效果ハ1.1デ示サレ何等免疫效果ハ無イノニ反シ、_Lワクチン¹カラ含菌體ヲ取り除イタ_L基液¹ノミヲ以テノ效果ハ2.5; ソレニ對シ基液ト含菌體トノ混合物デアルトコロノ原_Lワクチン¹ノ效果ハ2.24デアツテ却ツテ基液ヨリモ免疫效果ハ小デアリマシタ。結局經皮免疫ニ於テモ亦タ_Lワクチン¹ヨリモ_Lワクチン¹基液ノ方ガ却ツテ免疫效果ガ大ナルモノデアツテ、『菌體ソレ自身』ノ效果ハ何等認ムベキモノガ無イノミナラズ、_Lワクチン¹ノ中ニ菌體ガ混入シテ居ルコトハ却ツテ_Lワクチン¹本來ノ效果ヲ減殺スルモノデアルコトガ明白トナリマシタ。

此ノ結論ハ注射免疫方法ニ於テ既ニ十分ニ研究立證サレタコロト全然一致スルモノデアリマス。

第4報デハ黄色葡萄狀球菌¹ノ中カラ菌體ダケヲ遠心沈澱ニヨテリ採取シ、ソレヲ新鮮ナル0.85%食鹽水中ニ浮游サセテ氷室内ニ3週間保存シタル後ニ、遠心シテ菌體¹ト基液¹トニ分離シ、此ノ基液¹ヲ軟膏ト爲シテ免疫能力ヲ檢シ、他方ニハ此時ニ分離シタル菌體¹ヲ再ビ新鮮ナル0.85%食鹽水ニ浮游サセテ前ノ如ク3週間氷室ニ保存シタル後ニ至リ復タ亦タ強力遠心シテ菌體ト基液トニ分解シ、基液ヲ以テ軟膏ヲ作り免疫能動力ヲ檢シ、菌體ヲ再ビ新鮮ナル0.85%食鹽水ニ浮游セシメテ氷室ニ保存スルコト3週間ニシテ、強力遠心シテ、菌體ト基液トニ分解シ、其ノ基液ヲ軟膏ト爲シテ免疫能力ヲ檢シ、順次同一方針ノ検査ヲ繼續ン行キタルニ、皮内產生¹オプソニン¹係數ハ下ノ如クナリマシタ。

第1次基液(原¹ワクチン¹基液)デハ2.54(最大)、

第2次基液(原¹ワクチン¹中ノ菌體ヨリ
新基液ヘ移行シタル免疫元)デハ1.49

第3次基液(第2次基液中ニ在リシ菌體ヨリ第
3次新基液中ヘ移行シタル免疫元)デハ1.29

第4次基液(第3次基液中ニ在リシ菌體ヨリ第
4次新基液中ヘ移行シタル免疫元)デハ1.06(痕跡)

即チ『菌體ソレ自身』デハ免疫元タルノ實用上ノ效果ハ認メラレナイガ、菌體自身ハ免疫元ヲ含有シテキルモノデアツテ生理的食鹽水ノ基液中ニ此ノ菌體內ノ免疫元ガ菌體カラ自然ニ脱出移行スルモノデアル。併シソノ移行スル免疫元ノ量ハ漸次ニ減少スルモノデアツテ、3回モ基液ヲ更新スルト最早ヤ殆ンド移行シナクナルモノデアルコトガ明白トナツタ。

ソコデ第4次ニ更新サレタル基液(0.85%食鹽水)ノ中ニ3週間浮游シテ居ツタ菌體ヲ遠心沈澱サセテ菌體ノミヲ採集シ、ソレヲ新鮮ナル0.85%食鹽水中ニ浮游サセテ、ソレヲバ3週間氷室中ニ保存スルコトノ代リニ100°Cノ重湯煎中ニテ30分間加熱シタル後ニ遠心シテ菌體ヲ取り去リ、基液ノミヲ取り軟膏ト爲シテ檢シタコロガ局部皮内產生¹オプソニン¹係數ハ一躍1.83トナツタ。

此ノ事實ハ氷室ニ3週間保存サレテモ最早ヤ基液中ニ免疫物質ヲ放散サセルコトガ出來ナクナツタ様ナ菌體デモ、ソレヲ100°C30分間加熱スルコトニヨツテ、免疫元ガ容易ニ、而シテ大量ニ、菌體カラ基液中ヘ移行スルコトガ立證サレタモノデアツテ、免疫元ハ耐熱性デ且ツ煮沸法ニヨリテ菌體カラ基液中ヘ浸出サレルモノデアルコト(即チ¹コクチゲン¹ノ原理)ノ確證デアル。即チ菌體ソレ自身ヲ以テ免疫元ソノモノデアルトスル考ヘ方ガ非常ナル謬見デアルコトヲ教示スルモノデアル。コレハ既ニ注射免疫ニ關シ鳥湯教室ヨリ立證サレタコロデアルガ、今茲ニ經皮免疫ニ關シテモ亦タ其ノ眞ナルコトガ證明サレタ次第デアル。現在ノ細菌學ヤ免疫學ハ是非トモ此ノ結論ニ從ハネバナラヌモノデアル。

第5報デハ經皮免疫方法(軟膏20分間塗擦後24時間貼附法)ニヨリテ全身免疫、即チ血流中ニ特殊抗體(本研究ニテハ¹オプソニン¹)ガ產生サレルコトヲ立證シ得タモノデアルガ、抗體ガ最

大値＝發現スルノハ軟膏貼附後第15日目デアツタ。マタ軟膏貼附局所皮膚内ニ於ケル「オプソニン」產生ノ程度ト血中產生ノ程度トハ一致連行スルモノデアルコトガ明白トナツタ。

從ツテ局所皮内ニ24時間目ニ最大ノ抗體（「オプソニン」）ヲ產生セシメ得ル條件ハ亦タ同時ニ全身性（流血中）ニモ最大抗體（「オプソニン」）ヲ產生セシメ得ル條件ト一致スルモノデアルコトガ明白トナツタ。即チ兩者ニ共通スルニ免疫元ヲ軟膏ト爲シテ其ノ2厘ヲ20分間4.5厘平方ノ健康皮膚面ニ塗擦シ、殘餘ヲ24時間貼附スル方法ガ最好適ノ條件デアルコトガ判明シタ。ソレデ此ノ方法ヲ『正規經皮免疫法』ト呼ブコトニシタ。

此際24時間目ニ於ケル皮内產生「オプソニン」ノ最大係數ハ3.22—3.7デアツタガ、15日目ニ於ケル血中產生最大係數ハ3.37—3.77デ殆ンド同一デアツタ。

第6報デハ黃色葡萄狀球菌「ワクチン」ヲ皮膚ノ一定局所面ニ1日1回1.0兎毫毛筆ヲ以テ7日間持續スルニ溫和ニ塗布シタル後ニ於ケル血中產生「オプソニン」ヲ追及シタルコロ、殆ンド何等ノ増加產生モ證明サレナカツタ。

然ルニ毛筆塗布ノ際ニ暴力ヲ用ヒテ筆ノ根部ニテ故意ニ皮膚面ヲ強く擦過シタルコロガ、8日目ニハ1.42；15日目（塗布完了後8日目）ニハ1.55；22日目ニハ1.33；29日目ニハ1.28トイフ如キ特殊「オプソニン」係數ガ血中ニ發現シタ。

結局「ワクチン」ノ如キモノヲ其儘毛筆ヲ以テ溫和ニ皮膚面ニ塗布スルトイフガ如キ方法（水谷氏）デハ、ソレヲ7日間持長シ（全量7.0兎）テモ、全身性ノ免疫ナドヲ發生スルモノデハナイ。此ノ様ナ操作デ免疫ガ發生シタナラバ（水谷氏）、ソレハ局所皮膚ガ損傷サレテ居ツテ、免疫元ガソノ損傷部カラ直接ニ血中ヘ吸收サレタ結果デコソアツテ、ソレハ眞ノ經皮性全身免疫トハ言ハレヌモノデアル。此ノ如キ場合ニハ「ワクチン」類ヲ皮下又ハ靜脈内ヘ注射シタル場合ト同様ニ血中抗體ノ最大產生ハ第7日目ニ發現スルモノデアル（水谷氏）。

眞ノ經皮性全身免疫デハ血中ニ於ケル抗體ノ最大產生ノ時期ハ注射免疫ニ於ケルヨリモ3—4日、時ニハ7日間モ遲延スルモノデアル。

第7報デハ正規經皮免疫方法ニヨリテ發現スル全身免疫（血中抗體產生）ノ發生機轉ヲ研究スル爲ニ黃色葡萄狀球菌「コクチゲン」軟膏ヲ以テ前處置（正規經皮免疫操作）ヲ施シタル家兎ニ就テ24時間後ニ局所皮膚ヲ周圍2.0厘ダケカケテ廣ク切除シ、血中ニ發生シ來ル特殊「オプソニン」係數ヲ追及シタルニ滿7日後ニ於テ係數1.28（最大）ヲ示シ滿13日後ニハ1.01（殆ンド正常値）ニ復歸シマシタ。

即チ此ノ事實ニヨリテ正規免疫方法デハ軟膏中ノ免疫元ノ一部分ハ局所皮膚ヲ經由シテ直接ニ淋巴カラ血中ヘ吸收サレテ、注射免疫ノ場合ト同様ニ滿7日デ血中ニ最大ノ抗體ヲ發生セシメルモノデアルコトガ判明シマシタ。

然ルニ前處置局所皮膚ヲ切除セザリシ場合ノ血中最大「オプソニン」係數ハ第14日目デアツテ3.37ノ係數ヲ示シマシタ（第5報）。ソレ故ニ血中ニ證明サレタ「オプソニン」量（係數）ノ62%ハ

實ニ局所皮膚ノ細胞カラ分泌サレテ血中ヘ供給サレタモノト考ヘネバナラヌノデアリマス。

結局經皮性全身免疫ト言フコトハ免疫元ガ皮膚ヲ經由シテ全身性(流血中)ニ吸収サレ、ソレデ以テ全身免疫ガ發生シタコトヲ意味スルモノデハナクシテ、局所皮膚細胞自身ガ自働的ニ免疫元ノ大部分ヲ攝取シテ以テ最初(24時間目)ニハ局所皮膚ノ細胞内ニ於テ抗体ガ產生シ、次デコノ細胞内產生抗体ガ漸次ニ局所皮膚細胞外ヘ分泌サレテ、遂ニ血中ニ集積スルニ至ルコトヲ意味スルモノデアツテ、ソレガ即チ經皮全身免疫ノ發生機轉デアル。從ツテ經皮免疫ニアリテハ重要ナル諸種内臓ヨリモ、局所皮膚細胞ソレ自身が免疫發生機轉ヲ營爲スルモノノデアルカラ、經皮免疫方法ハ注射免疫方法ト異リテ免疫元性物質ニヨリテ諸種内臓ガ負荷サレル程度、(副作用ノ發現)ガ極メテ輕度ナルモノデアル。此點ニ於テ學者ハ注射免疫ト經皮免疫トノ間ニ免疫發生機轉ノ根本的ノ差別ヲ認識スベキモノデアル。局所皮膚ヲ經由シテ免疫元ガ全身性ニ吸収サレタコトガ經皮性全身免疫發現ノ本態デハナイノデアル。

睪丸内產生黃色葡萄狀球菌増容素ノ研究

京都帝國大學醫學部外科學研究室(鳥潟教授指導) 鬼 東 惇 哉

(昭和12年1月24日)

第 I 報

1) 健常家兔ノ一側睪丸實質内ニ黃色葡萄狀球菌「コクチゲン」ヲ注射スルト局所睪丸ハ對照正常睪丸(同一試獸)ニ比シ著明ニ増容素ノ產生増強ヲ來ス。即チ睪丸ニ關シテモ亦タ抗黃色葡萄狀球菌抗体ノ實質内產生増強ガ立證サレタ。

2) 黃色葡萄狀球菌「コクチゲン」睪丸實質内注射後ノ時間的經過ニ從ヒ睪丸内產生特殊抗体量ハ著明ニ遞増スルガ、ソレニハ一定ノ極限(96時間ガ最大)ガアル。此ノ極限ヲ越エテ更ニ時間ガ經過スルト抗体ハ却ツテ漸次低下スル。

3) 而シテ正常睪丸内ニモ先天的ニ、微量デハアルガ、抗黃色葡萄狀球菌抗体ガ保有サレテキル。斯ル先天的抗体ノ存在ハ増容反應ニ依ツテ始メテ明確ニ立證セラレ得ルモノデアル(増容反應以外ノ他ノ反應デハ從來何人モ先天性抗体ヲ數字的ニ明白ニ立證シ得タモノハ無イ)。

4) ソレ故ニ「後天性免疫ナルモノハ免疫元ガ一定組織ニ作用シテ局所ノ喰細胞系統ニ攝取セラレ、其ノ元形質中ニ於テ消化セラレ、其結果トシテ先天性ニ保有セラレ居タル抗体ノ特殊產生増強ヲ來スコトナリ」ト理解サレル。

5) 黃色葡萄狀球菌「コクチゲン」實質内注射睪丸壓出液或ハ正常睪丸壓出液ノ量ヲ一定不變量ノ同名菌體ニ對シ遞加スルニ從ヒ増容率モ亦タ漸次増大スルガ、ソレニハ極限ガアリ、其極限ヲ越ユレバ却ツテ稍々低下スル(第二型抗体抗原結合)。此ノ検査方法ニ依ツテ得タル最大増容率ノ比ノ健常睪丸對免疫睪丸ニ121:132=100:109デアツタ。コレハ即チ免疫睪丸中ノ抗体

量ガ健常辜丸ニ於ケルヨリモ絶對的ニ大ナルコトノ確證デアアル。

6) 増容反應ニ於テ實測シ得タル辜丸壓出液用量ト増容程度トノ關係ハ計算上ノ結果トモ大體ニ於テ一致シ、以テ檢査ノ結果ノ信據スベキコトヲ示シタ。

第 2 報

1) 本研究第1報ニ使用シタ黃色葡萄狀球菌_Lコクチゲン⁷ヲ家兎ノ辜丸内ニ注射シ最大ノ抗體(増容素)ヲ辜丸内ニ產生セシムルタメニ必要ナル條件ハ4.0兎ノ注射量(96時間經過後)デアツタ。

2) 極量(4.0cc)ノ1/4等ノ微量ノ抗元量ニテハ0.5乃至1.0兎ノ如キ抗元ノ増容ハ極量ニ近キ場合ノソレニ比シテ免疫效果増強ノ割合ガ却テ大ナルモノデアツテ、増容反應ニ依ツテ明白ニ抗元用量ノ差ヲ顯現シ得ルモノデアアル。換言スレバ抗元用量ノ差ハ増容率ノ差ニ於テハ更ニ廣大サレテ顯現サレルモノデアアル。

3) 増容率ノ推移カラ抗元用量ヲ算定シタルニ其ノ結果ハ大體ニ於テ實際使用ノ抗元量ト一致シタ。以テ増容反應ガ免疫元量ト免疫獲得程度トノ相互關係ヲ研究スルノニ適當シテキルモノデアアルコトガ示サレタ。

第 3 報

1) 家兎正常血清ハ先天性ニ抗黃色葡萄狀球菌抗體ヲモ含有スル。此ノ事實ハ増容反應ニヨリテ立證スルコトガ出來ル(増容反應以外ノ各種反應デハ先天性ニ存在スル抗體ヲ數字上ニ立證スルコトガ困難デアアル)。

2) 黃色葡萄狀球菌_Lコクチゲン⁷ヲ辜丸實質内ニ注射スルコトニ依ツテ第4日目頃ヨリ流血中ニモ特殊抗體ガ増強シ來ルコトヲ立證シ得ルガ、第14日目ニ於テ最大増容素量ニ達スルモノデアアル。

3) 之ニ對シ同一免疫元ノ同一量ヲ直接血中ヘ注射シタル際ニハ第7日目ニ於テ最大ノ増容素ヲ血中ニ產生シ、辜丸内注射ノ場合ヨリモ7日ダケ早期ニ發現スル。

4) 辜丸内注射ニ於テ血中最大抗體(増容素)ノ發生ガ7日遅延シタル譯ハ、免疫元ガ辜丸ヨリ血中ニ移行スルニ7日ヲ要シタル次第ニ非ズシテ、辜丸中ニ於テ抗體ガ產生サレ、分泌サレ、血中ニ集積スル爲ニ要シタルモノデアアル。

5) 同一免疫元ノ同一量ヲ血中ニ注射シタル場合ト、辜丸内ニ注射シタル場合トニ於テ、血中最大増容素量ノ發現期ハ後者ガ前者ヨリモ7日間遅レルガ、其ノ以外ニ、經辜丸性血中最大抗體ト經靜脈内性血中最大抗體トノ比ハ $107.2 : 109.4 = 98 : 100$ ノ比ニ於テ經辜丸ノ方ガ稍々小デアツタ。

6) 免疫元ガ一定臓器内或ハ一定局所組織ニ作用スル時ハ免疫ハ最初當該臓器乃至組織中ニ於テ發生シ、次デ抗體ハ淋巴中ニ分泌サレ、血中ニ集積シ、以テ全身性ノ免疫(血清免疫)ヲ發生スルモノデアアル。此際血中最大抗體量ノ發生ハ免疫元ヲ直接ニ血中ヘ注射シタル場合ヨリモ

時間的ニハ約7日遅延シ、量的ニハ殆ンド同等ナガラ多少(100:98ノ比ニ於テ)小ナルモノデアル。

7) 免疫元ノ局所性投與デハ局所免疫ト全身免疫トヲ2ツナガラ達成シ得ルガ、靜脈内注射ニテハ局所免疫ノ達成ハ不可能デアル。

第 4 報

1) 免疫元ノ睪丸實質内注射ニ依ツテ血中増容素ノ最大量ハ14日目ニ獲得サレタ(免疫元ノ靜脈内注射ニ比シ7日間遅延)。

2) 同一免疫元ノ同一量ヲ直接靜脈内ニ注射スルコトニ依ツテ血中増容素ノ最大量ハ7日目ニ獲得サレタ。

3) 同一免疫元ノ同一量ヲ睪丸實質内ニ注射シタル後、24時間目ニ當該睪丸ヲ剔出シ去リタル場合ト略々同様ナル経路ヲトリ、略々同様ナル値ニ於テ増強シタガ、併シ其ノ最大量ハ7日目ニ獲得セラレ其後ハ14日、21日ト遞減シタ。

4) 以上ノ事實ハ何ヲ意味スルカ。即チ免疫元2.0兊ヲ睪丸内ニ注射シタル場合、其ノ全部ハ睪丸中ノ廣義喰細胞ヨリ攝取シ盡サレタルモノニ非ズシテ、一部分ハ即時淋巴ヨリ靜脈内ニ進入シ宛カモ靜脈内注射ヲ受ケタルト同ジ様ニ7日目ニ於テ血中ニ最大抗体ノ產生ヲ來シタモノデアル。

此際睪丸内注射免疫元ノ全部ガ睪丸内ニ於テ攝取セラレ盡サズシテ、其ノ一部分ハ直接淋巴カラ血中ニ進入シタモノトスレバ其ノ量ハ果シテ何程デアルカ。マタ免疫元ノ所定量ヲ睪丸内ニ注射スルニ當ツテ少量宛ニ分割シテ注射シタナラバ免疫元ガ全部悉ク睪丸内ニ於テノミ攝取シ盡サレル否カ等ノ疑問ハ今後ノ研究ニ依ツテ解明サレルデアラウ。

第 5 報

1) 黃色葡萄狀球菌 Cocktech ノ實質内注射睪丸壓出液ト同名菌液トノ間ノ増容反應ニハ菌種族特異性ガ立證サレタ。詳シク云ヘバ同名増容反應ガ必發的ニ最大デ、異名増容反應ハ同名増容反應程度ニ比シ111:101=104ノ比ニ顯著ニ小デアツタ。

2) 黃色葡萄狀球菌 Cocktech ノ睪丸實質内注射ニ依ツテ該睪丸ハ特殊性及ビ非特殊性免疫抗体ヲ發生スルモノデアル。之ハ睪丸ノミニ限ラズ一切ノ組織、マタ葡萄狀球菌ノミニ限ラズ一切ノ細菌性乃至非細菌性免疫元ニ共通的ノ免疫學の原則デアル。

3) 増容反應ヲ利用スルコトニヨツテ睪丸(ノミナラズ他ノ一切ノ)組織内ノ先天性抗体及ビ後天性獲得抗体ヲ立證シ得ルノミナラズ、ソレト同等ナル量的明確サヲ以テ後天性非特殊性抗体ノ増強產生ヲモ立證シ得ルモノデアル。

4) 非特殊性(増容)反應ノ立證ハ同時ニ證明ヲ要セズシテ特殊性(増容)反應ノ發現ヲ、マタ逆ニ特殊性(増容)反應ノ立證ハ同時ニ證明ヲ要セズシテ非特殊性(増容)反應ノ發現ヲ肯定セシムルモノデアル。兩者何レカ一方ノ確證ハ其儘直チニ他方ノ確證ト同格ナルモノデアル。

以上ノ考察ハ從來凝集反應、沈澱反應、喰菌作用等ヲ指標トスルコトニヨツテ首肯サレテ居タガ、其ノ眞ナルコトガ今茲ニ増容反應ニ依ツテモ亦タ立證サレタモノデアル。

第 6 報

1) 免疫の前處置側辜丸内増容素量ハ、之ヲ對照正常辜丸ト對比スルニ、4日目ニ顯著ナル產生増強ヲ示シ、7日目ニハ稍々低下シ、14日目ニハ更ニ低下シテ漸次對照側正常辜丸内増容素量ニ近附イタ。

2) 後血清内増容素量ハ、4日目ニ顯著ナル増強ヲ示シタレドモ辜丸内ノ夫レニ比シテ稍々低ク、7日目ニ最高値ニ達シ、14日目ニハ低落シタ。

3) 即チ、流血中ニ最早ヤ特殊抗體ノ増強ガ證明サレズ、辜丸内ニ於テモ亦タ然ルベキ時期ニ至ツテモ、免疫の處置ヲ受ケタリシ側ノ辜丸ハ一朝同名菌ノ血中浸入ニ會フ時ハ、前處置ヲ受ケザル側ノ辜丸ガ何等ノ増容素ヲモ與ヘザルニ反シ、直チニ活動シテ、辜丸免疫ニ際シテ當該辜丸ガ示ス所ノ増容素產生曲線ト全ク同一ナル型式デ、同一局所ニ特殊増容素ノ產生増強ヲ來スコトヲ知ツタ。即チ抗原ガ辜丸ニ注射セラレズシテ血中ニ注射サレタニモ拘ラズ免疫辜丸ガ之ニ反應シタノデアル。從ツテ免疫ハ局所辜丸ニ於テ獲得サレテ居タコトハ明白デアル。

4) 故ニ辜丸ニ於テモ亦タ増容素(抗體)ノ正常復歸ハ必ズシモ『一旦獲得セラレタル免疫ノ喪失』ヲ意味スルモノデハナイ。

5) 而シテ、此ノ實驗ニ於テハ同名菌ヲ直接辜丸内ニ注射シタルニ非ズシテ、流血中ニ輸入シタノデアルガ故ニ、其際當該辜丸ノミガ急速ニ大量ノ抗體ヲ產生シタルコトハ其處ニ免疫力ノ潜在セルコトヲ示シタル他ニ、ソレト同時ニ夫レガ全身性ノ免疫ニ從屬スルモノニ非ズシテ全ク獨立セル自働の局所組織免疫ナルコトヲ立證セルモノデアル。